



ISPRRA

Istituto Superiore per la Protezione
e la Ricerca Ambientale



Sistema Nazionale
per la Protezione
dell'Ambiente

NATURA E BIODIVERSITÀ



MEMORIE DEL “PROGETTO SPECIALE FUNGHI”

Raccolta di cinque volumi rivolti allo studio
e conservazione della diversità micologica
e utilizzo dei funghi come indicatori
dello stato di salute degli ecosistemi



ISPRA

Istituto Superiore per la Protezione
e la Ricerca Ambientale



Sistema Nazionale
per la Protezione
dell'Ambiente

MEMORIE DEL “PROGETTO SPECIALE FUNGHI”

**Raccolta di cinque volumi rivolti allo studio
e conservazione della diversità micologica
e utilizzo dei funghi come indicatori
dello stato di salute degli ecosistemi**

Informazioni legali

L'Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale (ISPRA), insieme alle 21 Agenzie Regionali (ARPA) e Provinciali (APPA) per la protezione dell'ambiente, a partire dal 14 gennaio 2017 fa parte del Sistema Nazionale a rete per la Protezione dell'Ambiente (SNPA), istituito con la Legge 28 giugno 2016, n.132.

Le persone che agiscono per conto dell'Istituto non sono responsabili per l'uso che può essere fatto delle informazioni contenute in questo quaderno.

ISPRA – Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale

Via Vitaliano Brancati, 48 – 00144 Roma

www.isprambiente.gov.it

ISPRA, Quaderni Natura e Biodiversità n. 15/2020

ISBN 978-88-448-1025-2

Riproduzione autorizzata citando la fonte: Siniscalco C., Bianco P.M., Floccia F., Campana L., (Eds), 2020. Memorie del "Progetto Speciale Funghi". Raccolta di cinque volumi rivolti allo studio e conservazione della diversità micologica e utilizzo dei funghi come indicatori dello stato di salute degli ecosistemi. ISPRA, Quaderni Natura e Biodiversità n. 15/2020.

Elaborazione grafica

Grafica di copertina: Elena Porrazzo

ISPRA – Area Comunicazione

Foto di copertina: *Mitrophora semilibera* (DC.) Lév. – Foto di C. Lavorato

Amanita muscaria (L.) Lam. – Foto di Ch. Siniscalco

Auricularia auricula-judae (Bull.) Quél. – Foto di C. Lavorato

Inocybe asterospora Quél. - Foto di G. Donà

Agaricus bisporus (J.E. Lange) Imbach – Foto di E. Borghi

Coordinamento pubblicazione on line

Daria Mazzella

ISPRA – Area Comunicazione

NOVEMBRE 2020

Autori:

Carmine SINISCALCO (ISPRA – Dipartimento per il Monitoraggio e la Tutela dell'Ambiente e per la Conservazione della Biodiversità – Servizio per la Sostenibilità della Pianificazione Territoriale, per le Aree Protette e la Tutela del Paesaggio, della Natura e dei Servizi Ecosistemici Terrestri – Responsabile del Progetto Speciale Funghi e Presidente del relativo Comitato Scientifico; Associazione Accademia Kronos e Componente del relativo Comitato Scientifico; Micologo ai sensi del D.P.R. n° 376 del 14-7-95; Presidente del Gruppo Micologico Etruria Meridionale – AMB; Direttore del “Centro di Eccellenza” ISPRA presso il Centro Studi per la Biodiversità del Gruppo Micologico Etruria Meridionale – AMB)

Pietro Massimiliano BIANCO (ISPRA – Dipartimento per il Monitoraggio e la Tutela dell'Ambiente e per la Conservazione della Biodiversità – Servizio per la Sostenibilità della Pianificazione Territoriale, per le Aree Protette e la Tutela del Paesaggio, della Natura e dei Servizi Ecosistemici Terrestri – Componente del Comitato Scientifico del Progetto Speciale Funghi; Gruppo Micologico Etruria Meridionale – AMB; “Centro di Eccellenza” ISPRA presso il Centro Studi per la Biodiversità del Gruppo Micologico Etruria Meridionale AMB)

Francesca FLOCCIA (ISPRA – Dipartimento per il Monitoraggio e la Tutela dell'Ambiente e per la Conservazione della Biodiversità – Servizio per la Sostenibilità della Pianificazione Territoriale, per le Aree Protette e la Tutela del Paesaggio, della Natura e dei Servizi Ecosistemici Terrestri – Segreteria Organizzativa del Progetto Speciale Funghi; Gruppo Micologico Etruria Meridionale – AMB; “Centro di Eccellenza” ISPRA presso il Centro Studi per la Biodiversità del Gruppo Micologico Etruria Meridionale – AMB)

Luca CAMPANA (ISPRA – Dipartimento per il Monitoraggio e la Tutela dell'Ambiente e per la Conservazione della Biodiversità – Servizio per la Sostenibilità della Pianificazione Territoriale, per le Aree Protette e la Tutela del Paesaggio, della Natura e dei Servizi Ecosistemici Terrestri – Segreteria Organizzativa del Progetto Speciale Funghi; Gruppo Micologico Etruria Meridionale – AMB; “Centro di Eccellenza” ISPRA presso il Centro Studi per la Biodiversità del Gruppo Micologico Etruria Meridionale – AMB)

Nota degli Autori

La presente raccolta “Memorie del Progetto Speciale Funghi” contiene cinque volumi i cui testi sono stati elaborati, redatti e conclusi anteriormente al mese di agosto 2019.

Per tale motivo, la pubblicazione riporta gli autori con i ruoli ricoperti al 31 luglio 2019.

In questi volumi, al fine di ovviare al “fenomeno delle sinonimie”, per le verifiche nomenclaturali si è ricorsi ad adottare la classificazione proposta dal CAB International (già Commonwealth Agricultural Bureau) ed è stato, quindi, utilizzato il *current name* secondo *Index Fungorum*¹.

¹ Disponibile sul web all’indirizzo: <http://www.indexfungorum.org/Index.htm>

INDICE dei VOLUMI

I volume. Micotossicologia da funghi superiori. Sintomi e terapia

II volume. Elementi chimici nel Genere Inocybe: un aiuto alla tassonomia?

III volume. I funghi conservati. Osservazioni, Controlli, Atlas, HACCP

IV volume. Atti delle Giornate micologiche e lichenologiche. Ente Parco Naturale Regionale Sirente-Velino, 8 e 9 giugno 2019

V volume. La normativa italiana per la tutela delle componenti micologiche

PRESENTAZIONE

di Luciano Bonci (Direttore del Dipartimento per il Monitoraggio e la Tutela dell'Ambiente e per la Conservazione della Biodiversità)

I presenti volumi, raccolti all'interno del Quaderno Natura e Biodiversità “Memorie del Progetto Speciale Funghi”, si inquadranano in una delle attività istituzionali di ISPRA, ovvero quella di sollecitare e coordinare i processi di definizione di strumenti, anche non convenzionali, per una corretta applicazione delle Convenzioni internazionali e delle Direttive europee. Attività, questa, che è stata svolta anche attraverso accordi e convenzioni con Enti, Istituti e Associazioni, finalizzati altresì a veicolare opportunamente le conoscenze e i flussi informativi.

A partire dal 2003 le attività del “Progetto Speciale Funghi” di ISPRA, conclusosi nel 2019, hanno riguardato sia studi micologici finalizzati all'individuazione della qualità ambientale e alla conservazione della diversità biologica, sia all'organizzazione, sviluppo e coordinamento di organismi e strutture scientifiche, naturalistiche, ecologiche e micologiche atte a costituire un sistema a largo spettro preposto alla divulgazione, informazione e formazione a vari livelli.

I Temi di Ricerca del “Progetto Speciale Funghi” hanno previsto l'organizzazione e lo sviluppo di procedure di riferimento, come manuali e linee guida, anche come strumento di diffusione delle conoscenze micologiche a largo spettro.

I lavori esposti nei presenti volumi sono frutto di appositi “Gruppi di Lavoro” istituiti all'interno del “Progetto Speciale Funghi”, sia con il coordinamento di alcune “Unità Operative” sia con il concretizzarsi della collaborazione diretta tra gli autori dei testi e il progetto stesso.

L'azione di concerto tra più “Unità Operative” e il “Progetto Speciale Funghi” ha permesso, quindi, di sviluppare e divulgare in tempo reale un'informazione corretta e aggiornata dei vari aspetti contenuti all'interno dei Temi di Ricerca e rappresenta sia l'ennesima conferma della capacità di ISPRA di dialogare e confrontarsi su percorsi compartecipati e rispettosi delle condizioni specifiche di ciascuno, sia lo stimolo indispensabile per ulteriori attività future in un ambito di difficile diffusione delle conoscenze.

Nel 2020 l'ISPRA, nell'ambito del Dipartimento per il monitoraggio, la tutela dell'ambiente e la conservazione della biodiversità e in relazione ai nuovi obiettivi e ai nuovi compiti attribuiti all'Istituto, ha dato avvio al “Network per lo studio della Diversità Micologica” allo scopo di proseguire le attività del “Progetto Speciale Funghi”, ampliandone i campi di azione e aggiornando le Linee di Attività e i temi di Ricerca, con l'obiettivo di fornire strumenti operativi innovativi per la valutazione della qualità ambientale.



MICOTOSSICOLOGIA DA FUNGHI SUPERIORI

Sintomi e terapia

I Volume

MICOTOSSICOLOGIA DA FUNGHI SUPERIORI

Sintomi e terapia

I Volume

Nota degli Autori

I testi del presente volume sono stati elaborati, redatti e conclusi anteriormente al mese di agosto 2019.

Per tale motivo, la pubblicazione riporta gli autori con i ruoli ricoperti al 31 luglio 2019.

Riproduzione autorizzata citando la fonte: Siniscalco C., Assisi F., Bianco P.M., Floccia F., Campana L., 2020. "Micotossicologia da funghi superiori. Sintomi e terapia". In *Memorie del "Progetto Speciale Funghi". Raccolta di cinque volumi rivolti allo studio e conservazione della diversità micologica e utilizzo dei funghi come indicatori dello stato di salute degli ecosistemi*. ISPRA, Quaderni Natura e Biodiversità n. 15/2020; Volume I.

Autori:

Carmine SINISCALCO (ISPRA – Dipartimento per il Monitoraggio e la Tutela dell'Ambiente e per la Conservazione della Biodiversità – Servizio per la Sostenibilità della Pianificazione Territoriale, per le Aree Protette e la Tutela del Paesaggio, della Natura e dei Servizi Ecosistemici Terrestri – Responsabile del Progetto Speciale Funghi e Presidente del relativo Comitato Scientifico; Associazione Accademia Kronos e Componente del relativo Comitato Scientifico; Micologo ai sensi del D.P.R. n° 376 del 14-7-95; Presidente del Gruppo Micologico Etruria Meridionale – AMB; Direttore del "Centro di Eccellenza" ISPRA presso il Centro Studi per la Biodiversità del Gruppo Micologico Etruria Meridionale – AMB)

Francesca ASSISI (Dirigente Medico S.C. Centro Antiveleni - Dipartimento Emergenza Urgenza - E.A.S. ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda – Milano)

Pietro Massimiliano BIANCO (ISPRA – Dipartimento per il Monitoraggio e la Tutela dell'Ambiente e per la Conservazione della Biodiversità – Servizio per la Sostenibilità della Pianificazione Territoriale, per le Aree Protette e la Tutela del Paesaggio, della Natura e dei Servizi Ecosistemici Terrestri – Componente del Comitato Scientifico del Progetto Speciale Funghi; Gruppo Micologico Etruria Meridionale – AMB; "Centro di Eccellenza" ISPRA presso il Centro Studi per la Biodiversità del Gruppo Micologico Etruria Meridionale – AMB)

Francesca FLOCCIA (ISPRA – Dipartimento per il Monitoraggio e la Tutela dell'Ambiente e per la Conservazione della Biodiversità – Servizio per la Sostenibilità della Pianificazione Territoriale, per le Aree Protette e la Tutela del Paesaggio, della Natura e dei Servizi Ecosistemici Terrestri – Segreteria Organizzativa del Progetto Speciale Funghi; Gruppo Micologico Etruria Meridionale – AMB; "Centro di Eccellenza" ISPRA presso il Centro Studi per la Biodiversità del Gruppo Micologico Etruria Meridionale – AMB)

Luca CAMPANA (ISPRA – Dipartimento per il Monitoraggio e la Tutela dell'Ambiente e per la Conservazione della Biodiversità – Servizio per la Sostenibilità della Pianificazione Territoriale, per le Aree Protette e la Tutela del Paesaggio, della Natura e dei Servizi Ecosistemici Terrestri – Segreteria Organizzativa del Progetto Speciale Funghi; Gruppo Micologico Etruria Meridionale – AMB; "Centro di Eccellenza" ISPRA presso il Centro Studi per la Biodiversità del Gruppo Micologico Etruria Meridionale – AMB)

Autore dei testi:

Francesca ASSISI (predetta)

Hanno collaborato con gli autori del volume:

Edgardo BONACINA (Istituto di Anatomia Patologica, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda)

Carmine LAVORATO (Gruppo Micologico Sila Greca – AMB)

Marco LEONARDI (Dipartimento di Scienze Ambientali, Università degli Studi di L’Aquila)

Gian Luigi PARRETTINI (Gruppo Micologico Etruria Meridionale – AMB)

Maria ROTELLA (Gruppo Micologico Sila Greca – AMB)

Carmine SINISCALCO (predetto)

Chiara SINISCALCO (Archivio Gruppo Micologico Etruria Meridionale – AMB)

Hanno collaborato con gli autori del volume le seguenti strutture del “Progetto Speciale Funghi”:

“Centro di Eccellenza” per lo studio delle componenti di biodiversità del suolo del “Progetto Speciale Funghi” presso la **“Confederazione Micologica Calabrese”** (Calabria)

“Centro di Eccellenza” per lo studio delle componenti di biodiversità del suolo del “Progetto Speciale Funghi” presso il **“Gruppo Micologico Etruria Meridionale – AMB”** (Lazio-Abruzzo)

“Unità Operativa” presso il **“Gruppo Micologico Sila Greca – AMB”**

“Unità Operativa” presso il “Centro Antiveleni - Dipartimento Emergenza Urgenza - E.A.S. ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda”, Milano

INDICE

Introduzione.....	11
1. Manifestazioni cliniche da funghi dichiarati commestibili.....	14
<i>Armillaria mellea</i>	14
<i>Boletus edulis</i>	15
<i>Tricholoma equestre</i>	16
Funghi inquinati	17
2. Sindromi a breve latenza	22
Sindrome gastroenterica o resinoide.....	22
Sindrome muscarinica o neurotossica colinergica	25
Sindrome panterinica o neurotossica anticolinergica.....	29
Sindrome allucinogena o psicodisleptica	35
Sindrome coprinica	39
<i>Chlorophyllum molybdites</i> (morganismo).....	43
3. Sindromi a latenza intermedia o mista	46
Sindrome paxillica o citotossica allergica	46
Sindrome nefrotossica da <i>Amanita proxima</i> e <i>Amanita smithiana</i>	48
4. Sindromi a lunga latenza.....	49
Sindrome falloidea	49
Sindrome orellanica	65
Sindrome gyromitrica	70
5. Le nuove sindromi.....	74
Sindrome nefrotossica da <i>Amanita proxima</i> e <i>Amanita smithiana</i>	74
Sindrome acromelalgica (o eritromelalgica).....	77
Sindrome rabdomiolitica	80
Encefalopatia da <i>Pleurocybella porrigens</i>	84
Sindrome di Szechwan	86
6. I principi attivi presenti nei funghi.....	92
<i>Amanita phalloides</i> , <i>Amanita verna</i> , <i>Amanita virosa</i> (<i>Galerina autumnalis</i> , <i>Lepiota helveola</i> , <i>Lepiota bruneoincarnata</i>)	93
<i>Amanita muscaria</i> e <i>Amanita pantherina</i>	96
<i>Boletus satanas</i> , <i>Agaricus xantoderma</i> , <i>Tricholoma pardinum</i> , <i>Hypholoma fasciculare</i> , <i>Lactarius torminosus</i> , <i>Omphalotus olearius</i> , <i>Entoloma lividum</i> ..98	98
<i>Clitocybe</i> (soprattutto bianche e di piccola taglia) e <i>Inocybe</i> (praticamente tutte); più frequentemente coinvolte <i>Clitocybe dealbata</i> , <i>C. rivulosa</i> , <i>C. cerussata</i> e <i>Inocybe</i> <i>rimosa</i> , <i>I. incarnata</i> , <i>I. patouillardii</i>	100
<i>Clitocybe amoenolens</i> o <i>Clitocybe acromelalgia</i>	103
<i>Coprinus atramentarius</i>	105
<i>Cortinarius orellanus</i> e <i>Cortinarius speciosissimus</i>	107
<i>Gyromitra esculenta</i> e <i>Gyromitra gigas</i>	108
Bibliografia.....	110

INTRODUZIONE

Delle migliaia di specie fungine conosciute [circa 5.000], solo una piccola parte è da considerarsi commestibile (200-300), mentre un centinaio sono tossiche e il resto sono immangiabili (perché troppo duri o legnosi o coriacei).

Le specie velenose rappresentano una quantità molto ridotta, ma sono alla base delle numerose intossicazioni che si verificano in Italia sia per la scarsa conoscenza dei raccoglitori, sia per la facile confondibilità con specie mangerecce.

In natura esistono sosia mortali di funghi commestibili e solamente un attento esame da parte di un esperto può cogliere le differenze sostanziali: ad esempio un'*Amanita ovoidea* può essere confusa con un'*Amanita proxima* o con un'*Amanita phalloides*, e ancora un'*Amanita vittadinii* con un'*Amanita virosa*, una *Pholiota mutabilis* con una *Galerina marginata*, un'*Armillaria mellea* con il *Cortinarius orellanus*.

Gli esempi di sosia mortali sono ancora molti, ma dai casi riportati si evidenzia il gravissimo pericolo per la vita del raccoglitore inesperto (Mazza R. 2000).

Tutti i funghi eduli contengono sostanze difficilmente attaccabili dai succhi gastrici, come la **chitina** (polimero della N-acetyl-glucosamina, simile alla cellulosa, che è presente anche nell'esoscheletro di insetti, ragni e crostacei), perciò la digeribilità è condizionata dalla quantità ingerita, oltre che dall'età del soggetto; infatti, i funghi non dovrebbero essere somministrati ai bambini, che potrebbero avere vomito e diarrea solo per la difficoltà della digestione.

Tutti i funghi presentano un alto contenuto di trealosio (disaccaride con attività bioprotettive nei confronti dei costituenti cellulari) e mannitol.

Per metabolizzare il **trealosio** in glucosio è necessaria la trealasi, un enzima prodotto dall'intestino, la cui carenza ereditaria determina l'accumulo di trealosio che è la causa delle forti scariche di diarrea.

Anche notevoli quantità di **mannitolo** producono diarrea, con un meccanismo diverso rispetto al trealosio; infatti, il mannitol induce una forte pressione osmotica, con richiamo di acqua nel lume intestinale e conseguente emissione di fuci liquide e dolori addominali. Ne consegue che, anche in persone normali che hanno consumato grosse quantità di funghi mangerecci e perfetti dal punto di vista igienico-sanitario, possono avversi spiacevoli inconvenienti.

Inoltre, la facile **deperibilità** dei funghi commestibili può determinare effetti tossici, dovuti ai prodotti di degradazione, come le ptomaine, la cadaverina e la putrescina, che si formano sia durante il trasporto (sacchetti di plastica) e sia per una cattiva conservazione (funghi congelati, tenuti troppo tempo in frigo); inoltre, anche la contaminazione da parte di microrganismi saprofitti può determinare intolleranze alimentari.

Di solito, lo schema del periodo di latenza, in caso di ingestione di funghi non controllati, può aiutare a inquadrare il problema, anche se ci sono delle eccezioni.

Si presume che una latenza che va dai 30 minuti alle 6 ore dall'ingestione non comporti danni d'organo di particolare gravità; invece, una latenza maggiore di 6 ore è da considerarsi potenzialmente pericolosa e può determinare un'alta incidenza di mortalità. Non va dimenticato che la **contemporanea ingestione** di diverse specie fungine comporta la presenza di manifestazioni cliniche miste e che una breve latenza può mascherarne una più lunga.

Esplicativo è il caso di un paziente maschio, di 44 anni [M.G.P.], che si è presentato in Pronto Soccorso e, in seguito, all'attenzione del CAV di Milano, dopo circa un'ora dall'ingestione di un misto di funghi, per la comparsa di nausea e vomito. L'esame micologico, eseguito sul vomito e sui residui fungini di pulitura, ha dimostrato la presenza, oltre che di specie fungine con sola tossicità gastroenterica, anche di *Cortinarius orellanus*, responsabile di insufficienza renale acuta che si manifesta dopo 3-15 giorni dall'ingestione: l'evoluzione di questa intossicazione, nonostante la precoce terapia decontaminativa messa in atto, ha portato il paziente al trapianto di rene.

Dalla casistica del Centro Antiveleni di Milano [Tabella 1], si può facilmente intuire quanto importante sia il problema delle intossicazioni da funghi: anche se negli ultimi anni la percentuale dei decessi è scesa dal 15 al nostro 6,3%, resta un potenziale rischio letale, soprattutto per le persone anziane e i bambini.

Tabella 1. Casistica del Centro Antiveleni di Milano dal 1998 al 2017

INTOX DA FUNGHI	1998	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	TOT	
TOTALE chiamate	1.172	1.018	768	696	1.053	632	884	1.072	886	643	709	836	842	477	930	780	705	696	819	468	15.864
Casi clinici	870	790	684	608	868	498	760	853	710	504	591	697	650	364	741	647	554	567	487	371	12.013
Brevi latenze	493	418	370	366	508	308	487	634	444	288	376	466	403	249	488	466	371	372	325	248	7.969
Lunghe latenze	277	264	235	166	257	113	205	233	204	145	116	172	138	84	138	130	106	126	108	88	3.265
Sintomi non correlati	50	96	58	66	54	26	9	59	38	43	58	42	68	27	51	30	35	43	43	34	929
ingestione acc. bambini	50	13	21	11	46	62	48	30	24	28	41	18	41	24	64	31	42	26	18	21	660
Informazioni/ Richiami	302	228	84	86	188	133	134	219	156	139	118	138	192	113	189	133	151	129	122	97	3.051
Commensali sintomatici	446	430	369	311	411	233	162	172	145	204	257	358	285	162	382	319	234	318	273	229	6.680
Tot. Pazienti intossicati	1.316	1.220	1.043	920	1.276	732	912	1.025	866	708	849	1.055	935	516	1.123	906	788	885	770	600	18.493
DECESSE	3	4	2	2	3	1	2	1	4	3	1	1	8	0	1	2	2	1	0	1	40
RIA GRAVE	4	3	0	0	0	0	2	0	4	7	7	5	1	0	0	1	1	3	1	0	39
TRAPIANTI	0	1	2	0	3	0	1	0	2	0	0	2	1	0	2	0	2	2	1	0	19

Tabella 2. Specie fungine riconosciute dal 1998 al 2017

	Specie fungine riconosciute (n° pazienti sintomatici)																			
	1998	2000	2002	2004	2005	2006	2007	2008	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	TOT			
	1999	2001	2003	2009	2008	2009	2011	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017				
A. MUSCARIA	4	0	7	7	24	1	4	3	4	1	6	4	2	0	6	4	3	3	89	
PSilocybe																				
AMANITA	0	0	2	0	1	0	5	4	1	6	8	14	5	0	7	4	0	0	61	
PANTHERINA																				
A.PHALLOIDES	61	36	38	14	22	18	27	17	28	36	14	45	82	16	57	32	31	20	13	637
AMATOSSINE																				
CLITOCYBE	5	11	11	5	3	2	0	0	0	4	3	3	3	0	8	16	16	7	4	100
NEBULARIS																				
INOCYBE/ CLITOCYBE B.	0	1	3	5	4	3	6	28	7	41	19	68	25	2	18	16	16	15	4	296
CORTINARIUS	4	3	0	0	0	0	2	0	4	7	7	5	1	0	0	0	1	0	0	33
OCELLANUS																				
ENTOLOMA	19	5	14	3	10	1	1	4	6	2	6	12	4	3	31	20	20	21	9	202
LIVIDUM																				
FUNGHI	34	13	23	25	36	11	16	26	12	51	60	27	21	15	84	47	47	25	39	558
CHIODINI																				
FUNGHI	44	28	36	49	54	12	24	41	40	34	28	51	30	35	69	73	73	73	49	904
PORCINI																				
OMPHALOTUS	0	1	10	4	7	0	0	11	0	12	24	17	15	13	26	8	8	16	7	197
CLEARIUS																				
A. PROXIMA																				5

1. MANIFESTAZIONI CLINICHE DA FUNGHI DICHIARATI COMMESTIBILI

Non solo le specie velenose causano gravi danni all'organismo, ma anche per alcune specie **commestibili** sono segnalate manifestazioni cliniche a volte molto intense, da richiedere trattamenti medici ("fungus qualiscumque sit, semper malignus est", Seneca; "fungi in cibos idonei, suavesque, majore copia sumpti, nocent et ipsi", Dioscoride).

Al CAV di Milano, nella stagione 2006, è stato seguito, con follow-up, un gruppo di 284 pazienti con manifestazioni cliniche a breve latenza: in questo campione ben il 45,4% delle intossicazioni è stato determinato dall'ingestione di funghi commestibili; inoltre, il 48,8% dei pazienti aveva ingerito funghi del genere *Boletus* e il 17,8% funghi del genere *Armillaria mellea*.

Armillaria mellea



Figura 1. *Armillaria mellea* (Vahl) P. Kumm. [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]

Sono ben noti i problemi legati all'ingestione di chiodini non adeguatamente cucinati o conservati; infatti, la cottura alla piastra o la frittura senza prebollitura possono determinare seri problemi clinici allo stesso modo degli altri funghi che contengono **tossine termolabili**, come l'*Amanita vaginata*, il *Boletus luridus*, l'*Amanita rubescens* e altri; ovviamente il problema clinico è determinato dalla non completa distruzione delle tossine. In più, l'*Armillaria mellea* contiene anche **tossine idrosolubili**, pertanto la mancata eliminazione dell'acqua di prebollitura può creare segni clinici, anche se il fungo è ben cotto; anche quando la preparazione è corretta, si possono avere difficoltà

di digestione con vomito, dolori addominali e diarrea, che può comparire anche dopo 8-12 ore dall'ingestione.

Un altro problema è determinato dal **congelamento** dei funghi senza precottura, oltre alla possibilità di **contaminazione batterica** successiva: pare che il congelamento determini una certa stabilizzazione delle tossine presenti, tanto che esse resistono a una successiva corretta cottura.

Indipendentemente dalla corretta preparazione dell'*Armillaria mellea*, in letteratura sono stati segnalati disturbi neurologici secondari alla sua ingestione, quali vertigini, disorientamento, allucinazioni e, in alcuni soggetti, fenomeni muscarino-simili, come abbondante sudorazione e miosi (Giacomoni, 1998; Follesa, 2004).

Boletus edulis

Nell'ingestione di *Boletus edulis*, molto spesso, si hanno manifestazioni cliniche, quando questi funghi sono consumati **crudi** o in **quantità eccessive**: ciò è probabilmente da mettere in relazione con le caratteristiche individuali che condizionano la digeribilità, di per sé difficoltosa anche per i funghi eduli.

Oltre alle problematiche legate alla cattiva conservazione, in diversi soggetti segnalati al CAV di Milano, l'ingestione di porcini ha portato a vasodilatazione e orticaria vera e propria, che ha richiesto una terapia farmacologica con cortisone e antistaminici.



Figura 2. Boletus edulis Bull. [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]

Tricholoma equestre

Il *Tricholoma equestre* è stato considerato per molto tempo commestibile e quindi è stato commercializzato e largamente consumato in Italia senza segnalazione di conseguenze cliniche, finché uno studio francese, della durata di circa 10 anni, ha attribuito al consumo ripetuto e in notevoli quantità di questo fungo, la comparsa di un grave danno muscolare (**rabdomiolisi**) in 12 pazienti.

Nello studio citato, la rabdomiolisi secondaria al *T. equestre* ha determinato il decesso di 3 dei pazienti coinvolti e di conseguenza questa specie fungina è stata ritirata dalla lista nazionale dei funghi ammessi alla vendita e ne è stata vietata anche la raccolta, prima in Francia e in seguito anche in Italia.

Per la descrizione della sintomatologia e del meccanismo fisiopatologico della sindrome si rimanda al paragrafo "Nuove sindromi".

Queste problematiche cliniche sono difficilmente spiegabili, se non si ammette la presenza di tossine, al momento non identificate, che, a concentrazioni più elevate del solito, magari legate alle condizioni climatiche o alla natura del terreno di crescita, sono in grado di dare manifestazioni cliniche anomale per le specie considerate.

La maggior conoscenza della micotossicologia, dovuta sia alla maggior attenzione da parte degli operatori, sia alle tecniche di studio più raffinate, permetterà di identificare **tossine al momento sconosciute** e ciò potrà modificare il giudizio sulla commestibilità o meno dei funghi.



Figura 3. Tricholoma equestre (L.) P. Kumm. [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]

Funghi inquinati

Problematiche cliniche, secondarie al consumo di funghi commestibili, possono essere anche determinate dalla **contaminazione** degli stessi da parte di sostanze tossiche presenti nell'ambiente, come pesticidi o metalli pesanti.

I funghi sono considerati delle spugne che assorbono e concentrano, per esempio, i **pesticidi** utilizzati in agricoltura e i **metalli pesanti**, come mercurio e piombo, presenti in zone contaminate, nei pressi di impianti industriali o discariche.

I funghi raccolti nei pressi di aree coltivate possono contenere quantità significative di fitofarmaci (antiparassitari, erbicidi) e il loro consumo, in discrete quantità, può determinare problematiche tossicologiche con caratteristiche tipiche del fitofarmaco contaminante: ad esempio, la comparsa di sintomatologia colinergica in funghi che non contengono normalmente muscarina, che è invece tipica di carbammati ed esteri organofosforici.

Sono generalmente definiti pesanti tutti quei metalli con alta massa atomica ed elevata densità (cinque volte maggiore dell'acqua), quali il rame, il piombo, il mercurio e lo zinco, così come l'uranio e il plutonio.

La classificazione chimica prende origine dalle caratteristiche chimico-fisiche di ogni elemento, mentre la classificazione biologica è basata sull'essenzialità e/o tossicità del singolo elemento; in concentrazioni superiori al fabbisogno nutrizionale, il metallo pesante è inteso come inquinante.

I metalli pesanti presenti nel suolo non vengono in alcun modo degradati e si accumulano nel terreno (per circa 30 cm), saldamente legati alla sostanza organica presente nello stesso, formando dei composti di ossidazione (ossidi di ferro, alluminio e manganese).

I metalli pesanti sono tipici contaminanti ambientali di origine umana: in natura si trovano in giacimenti sotterranei e, senza l'intervento dell'uomo, rimarrebbero nel sottosuolo senza raggiungere la superficie.

Gli elementi in questione contaminano gli organismi in diverso modo: i vegetali li accumulano nelle foglie e nei frutti assorbendoli direttamente dal terreno attraverso le radici, e ciò vale anche per i funghi.

I funghi mangerecci cresciuti su scarti industriali sono esposti al possibile rischio di contaminazione a causa dei metalli tossici presenti in questi rifiuti; i funghi sono noti per la capacità di **bioaccumulazione** di mercurio, piombo, argento, nonostante i bassi livelli nel terreno (Giovani *et al.*, 1990).

Da alcuni autori sono considerati anche ottimi **bioindicatori di radiocontaminazione**, in quanto accumulano e trattengono, per lunghi periodi, elevate concentrazioni di isotopi radioattivi (Fraiture *et al.*, 1990; Giovani *et al.*, 1990).

La rilevazione di questi inquinanti nei funghi mangerecci è di particolare interesse perché consente di valutare l'entità della contaminazione in un determinato ambiente, a patto però che se ne conosca con precisione la concentrazione naturale, necessaria allo svolgimento corretto delle funzioni fisiologiche per ogni singola specie.

Si può considerare l'entità dell'inquinamento se la concentrazione di metallo pesante dosato in una specie fungina si discosta in modo significativo dal valore del "referent mushroom" o fungo di riferimento, inteso come concentrazione media normale di metallo presente per quella specie fungina (Cocchi L. et al. 2006).

Tale caratteristica trova un interessante campo di applicazione anche nella **bioremediation**, una tecnica che prevede l'utilizzo di agenti biologici per il risanamento di ambienti contaminati.

Ad esempio, in diverse specie di *Agaricus flavescens*, indipendentemente dall'inquinamento del terreno di crescita, è stata dimostrata una concentrazione molto alta di cadmio con evidente elevato accumulo, perciò questa specie potrebbe essere considerata come bioindicatore se le concentrazioni di cadmio superassero il suo valore di base.



Figura 4. *Boletus pinophilus* Pilát & Dermek [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]

Inoltre, questa specie non dovrebbe essere consumata, in quanto con pochi grammi si raggiunge la soglia di cadmio da non superare (0,5 mg) raccomandato dall'O.M.S.; stesso discorso vale per altri funghi come la *Calvatia utriformis* per il piombo e *Boletus edulis* e *B. pinophilus* per il selenio (Cocchi L. et al. 2006).

Nei pesci, più che in altri prodotti alimentari, si accumula il metilmercurio, mentre i molluschi e i crostacei hanno una predisposizione per il cadmio e, in parte, per il piombo. L'uomo, mangiando gli alimenti (carne, vegetali, funghi) inquinati da metalli pesanti, li assorbe e li accumula con gravi danni per la salute, come accadde per esempio a Minamata in Giappone e in Svezia.

Dai primi anni 50 fino al 1970 erano stati scaricati in mare residui industriali, con conseguente inquinamento da mercurio che si concentrò nei prodotti ittici, pertanto il consumo del pesce contaminato determinò una grave intossicazione collettiva, pari a 121 casi di cui 46 mortali. Gli organismi viventi sono molto sensibili ai metalli pesanti, che, oltre una soglia di concentrazione molto bassa (secondo l'elemento), sono tossici; la tossicità di metalli è strettamente dipendente sia dalla quantità ingerita, sia dalla capacità di accumularsi nell'organismo che lo ha assunto, attraverso la catena alimentare.

L'assorbimento dei metalli pesanti a livello gastrointestinale varia a seconda delle condizioni dell'ospite, della composizione (inorganica od organica) e dello stato di valenza del metallo.

Il sangue è il principale mezzo di trasporto dei metalli e le principali vie di escrezione sono quella renale e quella gastrointestinale; alcuni organi (ossa, fegato e rene) sequestrano determinati metalli in concentrazione relativamente elevate per anni, se non si interviene con una terapia chelante.

Per quanto riguarda i metalli pesanti, il Regolamento CE n. 466/2001 dell'8 marzo 2001 fissa i tenori massimi di cadmio e di piombo nei funghi coltivati, al fine della commercializzazione, a 0,2 mg/Kg di peso fresco per il cadmio e 0,3 mg/Kg per il piombo, tuttavia, al momento, non esiste regolamentazione per i funghi selvatici commestibili, diffusamente commercializzati e consumati.

Non esiste ancora uno studio che quantifichi la tossicità dei funghi contenenti concentrazioni relativamente elevate di metalli tossici, ma, dato che l'effetto sulla salute umana dei metalli pesanti è determinato dalla quantità e dalla ripetuta ingestione di un alimento inquinato, il consumo saltuario e in modiche quantità di funghi, se pur contaminati, non riveste un reale pericolo immediato dal punto di vista tossicologico; diverso è il discorso a lungo termine.

Per quanto riguarda la radioattività nei funghi, non si pongono particolari problemi sanitari, data la facilità con la quale si possono **decontaminare**; infatti, facendo rinvenire in acqua i funghi essiccati già misurati, quindi riessiccati e rimisurati, si è riscontrata una riduzione della radioattività nei funghi di circa il 70%; ciò vale per il cesio ma anche per il radioisotopo del potassio (^{40}K).

Il cesio forma dei sali idrosolubili all'interno dei tessuti fungini essiccati: entrando in contatto con l'acqua, questi composti salini si sciolgono e il cesio passa nell'acqua, pertanto l'eliminazione della stessa elimina il cesio (Cocchi et al., 2006).

In una sospetta intossicazione da funghi, per la diagnosi differenziale, vanno tenute in conto manifestazioni cliniche legate ad altre patologie come le intolleranze, le tossinfezioni alimentari e le intossicazioni botuliniche dovute all'ingestione di funghi sott'olio di preparazione domestica: queste patologie non sono correlate a un'intrinseca tossicità dei funghi ingeriti, ma possono trarre in inganno il clinico.

Si sono avuti anche casi d'intossicazione da monossido di carbonio, in concomitanza con un pasto a base di funghi, con episodi di vomito; pertanto, la certezza della provenienza controllata dei funghi esclude il pericolo fungino e consente il trattamento con solo ossigeno.

La distinzione tra funghi eduli e funghi tossici presume la conoscenza dei caratteri botanici di ogni singola specie e di quelle velenose in particolare; solo l'identificazione morfologica fatta da micologi esperti può dare certezza della loro commestibilità.

I funghi contengono diverse sostanze chimiche, conosciute e non, oltre a tossine specifiche che variano a seconda del genere e delle specie considerate [Barbato 1993]; la tabella 3 riporta i gruppi di tossine.

Tabella 3. Gruppi di tossine

Gruppo 1 - Ciclopeptidi (amanitine: alfa, beta, gamma, etc.)
Gruppo 2 - Bipiridine (orellanina, orellina)
Gruppo 3 - Muscimolo - Acido ibotenico
Gruppo 4 - Monometilidrazina (MMH)
Gruppo 5 - Muscarina
Gruppo 6 - Coprina
Gruppo 7 - Psilocibina - Psilocina
Gruppo 8 - Irritanti gastrointestinali (principi attivi sconosciuti)

La presenza di queste tossine determina la comparsa di sintomi e segni clinici caratteristici, che determinano le cosiddette "sindromi fungine".

Il termine "sindrome" [dal greco *syn* che vuol dire "insieme" e *drómos* che vuol dire "corsa"] significa "che agiscono simultaneamente": esso racchiude un complesso di sintomi che, caratterizzando un particolare stato morboso, ne rendono possibile la diagnosi.

Nelle intossicazioni da funghi, la presenza di alcuni sintomi caratteristici consente di fare diagnosi, per esempio: l'aumento delle secrezioni corporee come la scialorrea, la broncorrea e la sudorazione orienta per la sindrome muscarinica.

Le sindromi secondarie all'ingestione di funghi si ripetono costantemente con l'ingestione di quella stessa specie fungina, magari con intensità diversa in rapporto alla quantità ingerita.

In tutte le sindromi fungine sono presenti fenomeni gastrointestinali di maggior o minore entità in rapporto alle tossine implicate, ma, per alcune specie, sono predominanti fenomeni che interessano soprattutto altri apparati, come quello del Sistema Nervoso Centrale, Sistema Nervoso periferico e sistema ematico.

In rapporto al tempo di comparsa e alla prognosi, le sindromi, nelle intossicazioni da funghi, sono divise in sindromi a breve latenza e sindromi a lunga latenza: tale suddivisione è prettamente scolastica, in quanto non applicabile alle ingestioni di più specie contemporaneamente.

Nelle sindromi a breve latenza, le manifestazioni compaiono entro le 6 ore dall'ingestione [ad eccezione dell'*Armillaria mellea* che può avere latenze superiori], senza danni a carico di organi, con un recupero completo spontaneo entro 24/48 ore dall'ingestione e prognosi buona.

La sindrome paxillica e la sindrome nefrotossica hanno una latenza di tipo intermedio, nel senso che i primi disturbi, in genere gastrointestinali di modesta entità, compaiono in poco tempo, ma possono esserci danni più gravi dopo giorni o a un'esposizione successiva; la loro prognosi, con adeguata terapia, resta comunque favorevole per un recupero completo.

Nelle sindromi a lunga latenza, invece, il quadro clinico compare con tempi diversi, superiori alle 6 e anche alle 24 ore dall'ingestione: sono caratterizzate da danni a carico di organi vitali, come fegato e rene, hanno una durata variabile di giorni e una prognosi infastidita, in quanto è possibile una distruzione completa dell'organo colpito, che comporta il trapianto o il decesso del paziente.

Insieme a queste sindromi, sarà trattata anche quella da *Chlorophyllum molybdites* o Morganismo, per il notevole interesse clinico, anche se non è ancora stata segnalata sul nostro territorio.

2. SINDROMI A BREVE LATENZA

Sono classificate in questa categoria tutta quelle sindromi i cui effetti compaiono **entro le 6 ore dall'ingestione**.

La caratteristica comune, per tutte le specie che danno problemi clinici con breve latenza, è la **modesta tossicità d'organo**. A seconda dell'apparato coinvolto e dei sintomi predominanti, si distinguono in:

1. gastroenterica o resinoide
2. muscarinica
3. atropinica
4. coprinica
5. psicodisleptica.

Sindrome gastroenterica o resinoide

Molti funghi possono determinare la sindrome gastroenterica o resinoide: *Russula emetica*, *Boletus satanas*, *Agaricus xanthoderma*, *Tricholoma pardinum*, *Hypholoma fasciculare*, *Lactarius torminosus*, *Omphalotus olearius*, *Entoloma lividum*, che sono le specie più rappresentate dal punto di vista statistico.



Figura 5. *Tricholoma pardinum* (Pers.) Quél. [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]

Principi attivi

Le tossine responsabili dei sintomi di questa sindrome sembrano essere numerose e diverse tra loro e non sempre è stato possibile isolarle.

In alcuni funghi sono presenti corpi chetonici, antrachinoni, in altri sono presenti fenolo, triterpeni, sesquiterpeni, o sostanze resinoidi in generale, le quali, pur essendo chimicamente diverse, hanno in comune lo stesso effetto clinico: disturbi a carico dell'apparato digerente.

Con recenti studi su questi funghi sono state scoperte delle nuove molecole, la cui azione tossica non è stata accertata con sicurezza. Ad esempio, da *Boletus satanas* è stata isolata la **bolesatina**, una glicoproteina che inibirebbe la sintesi proteica a livello ribosomiale, mentre nella *Clitocybe nebularis* sono state recentemente scoperte tracce di una tossina denominata **nebularina**, un alcaloide con proprietà mutagene molto blande.



Figura 6. Boletus satanas Lenz [Sinonimo: Rubroboletus satanas (Lenz) Kuan Zhao & Zhu L. Yang] [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]

Meccanismi d'azione

Le tossine possono avere effetti irritanti diretti sull'**apparato gastroenterico**, determinare alterazioni della flora intestinale o interagire direttamente sui centri bulbari del vomito, ma, di fatto, le modalità fisiopatologiche specifiche della loro azione non sono ancora ben conosciute.

Clinica

I sintomi, quali il vomito, la diarrea e i dolori addominali, compaiono già al termine del pasto o entro le 3 o 4 ore successive, sono proporzionali alla quantità di funghi ingerita e regrediscono **spontaneamente** entro le 24-48 ore.

In non pochi casi, la latenza dei sintomi supera le scolastiche 6 ore: nel 2006, in un campione di 286 pazienti del CAV di Milano, intossicati da funghi a così detta breve latenza, il 20% ha manifestato disturbi clinici dopo le 6 ore dal pasto (genere *Omphalotus*, *Entoloma*).

Gli episodi diarreici ed emetici, se molto intensi e frequenti, possono determinare **disidratazione** e alterazioni dell'equilibrio elettrolitico.

Alcuni autori segnalano la possibile comparsa di danno epatico dopo ingestione di *Entoloma lividum*; tuttavia, nonostante i numerosi casi di intossicazione con questa specie fungina, fino a questo momento, al CAV di Milano non sono stati segnalati casi di epatite; infatti, i pazienti hanno presentato una sindrome gastrointestinale importante, a volte dopo le classiche 6 ore dall'ingestione, ma senza danno d'organo.

Sono stati anche segnalati numerosi casi di intossicazione da *Omphalotus olearius*, che pare contenga anche muscarina (0,005%) e, secondo alcuni autori (Heim, 1963), può provocare sudorazione; tale fungo ha determinato prevalentemente episodi di vomito, mentre la diarrea e i dolori addominali, in quasi tutti i casi, o non si sono manifestati o sono stati di modestissima entità.

Per quanto riguarda le intossicazioni da *Clitocybe nebularis*, dal 1995, anno in cui il fungo è stato eliminato dal commercio, queste sono in pratica scomparse.

Terapia

La **gastrolusi** è utile per ridurre il vomito, in quanto il lavaggio aiuta l'organismo a liberarsi dei residui fungini ingeriti, così come la somministrazione di **carbone vegetale attivato** in polvere che adsorbe le tossine (superficie di assorbimento 1.500 m² per grammo), favorendone l'eliminazione fecale.

Può essere necessario il **reintegro** delle perdite idriche e dei sali minerali persi, per via endovenosa, soprattutto negli anziani e nei bambini, in quanto sono più sensibili alla disidratazione.

Nei casi in cui i dolori addominali sono particolarmente intensi, la somministrazione di **antispastici** allevia la sintomatologia.

Sindrome muscarinica o neurotossica colinergica

I funghi responsabili della sindrome muscarinica o neurotossica colinergica appartengono al genere *Clitocybe* (soprattutto bianche e di piccola taglia) e *Inocybe* (praticamente tutte): le specie più frequentemente coinvolte sono *Clitocybe dealbata*, *C. rivulosa*, *C. cerussata* e le *Inocybe rimosa*, *I. incarnata*, *I. patouillardii*.

Principi attivi

La sindrome è causata dalla **muscarina**, tossina isolata per la prima volta dall'*Amanita muscaria* nel 1869; in questo fungo, però, la concentrazione della tossina è molto modesta, pari a 0,3 mg per 100 grammi di fungo secco, mentre in quelli del genere *Clitocybe* e *Inocybe* la concentrazione è di 1 mg per 100 grammi (Lampe, 1986; De Logu *et al.*, 1976).

La muscarina è un'amminoaldeide incolore, inodore, insapore, **termoresistente e solubile** in parte in acqua; la DL50 nell'uomo non è stata stabilita con certezza, infatti, secondo alcuni autori è stimabile tra i 40 e i 180 mg (Benjamin, 1995).

Altri autori suggeriscono una DL50 da 180 a 330 mg, pari a circa 100-150 grammi di fungo fresco (Spoerke & Rumack, 1994).

Per esperienza del CAV di Milano, importanti segni colinergici si possono avere anche per l'ingestione di circa 10 piccoli esemplari di *Clitocybe* bianche.



Figura 7. *Clitocybe cerussata* (Fr.) P. Kumm. (Sinonimo: *Clitocybe phyllophila* (Pers.) P. Kumm.) [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]



Figura 8. *Clitocybe dealbata* sensu auct. mult. [Sinonimo: *Clitocybe rivulosa* (Pers.) P. Kumm.] [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]

Meccanismo d'azione

La muscarina è strutturalmente simile all'acetilcolina (neurotrasmettore fisiologico) e come tale è riconosciuta dai neuroni con recettori acetilcolinici del **Sistema Nervoso Periferico**, causandone la depolarizzazione.

La muscarina non possiede legame esterasico, quindi non è idrolizzata dalle colinesterasi, perciò la sua azione colinergica è prolungata nel tempo e si risolve, senza antidoto, in 24 ore.

A differenza degli esteri organofosforici, la muscarina non si lega ai recettori nicotinici: di qui l'assenza di alterazioni eccitatorie a carico dei muscoli e di tachicardia; inoltre, data la sua configurazione quaternaria, non passa la barriera ematoencefalica, pertanto gli effetti clinici sono interamente periferici.

La muscarina è un potente composto colinergico termostabile, perciò anche una prolungata cottura non preserva dall'intossicazione; può essere dosata nei funghi tramite gas-cromatografia, ma tale tecnica non è utilizzabile per la diagnosi, in quanto non è applicabile ai liquidi biologici.

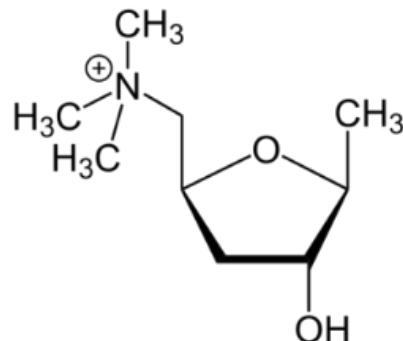


Figura 9. Muscarina ²

Quadro clinico

L'entità delle manifestazioni, determinate dall'ingestione di funghi appartenenti alle specie *Inocybe* e *Clitocybe*, è più o meno grave in rapporto alla quantità di muscarina ingerita. La clinica si manifesta entro 30 minuti - 2 ore dall'ingestione, con i classici sintomi colinergici: abbondante sudorazione, salivazione, lacrimazione e broncorrea con dispnea che può evolvere in edema polmonare; inoltre, sono presenti segni cardiovascolari come la bradicardia e l'ipotensione; la miosi può anche non essere presente, così come il vomito e la diarrea che, quando presenti, sono di modesta entità. Senza trattamento i sintomi possono durare dalle 6 alle 24 ore.

L'eccessivo aumento delle secrezioni determina la "PSL syndrome" (Perspiration - Salivation - Lacrimation). Pauli & Foot hanno segnalato, in una paziente di 53 anni che aveva ingerito funghi non controllati, oltre ai sintomi colinergici classici, anche la presenza di cefalea da vasodilatazione, confusione e coma, accompagnati da grave acidosi sia metabolica sia respiratoria [pH 6.7, HCO₃ 8 mmol/L, PaCO₂ 55 mmHg, B.E. 28 mmol/L, lattati 13 mmol/L]; dopo circa 10 ore dall'ingestione la paziente è deceduta (Pauli & Foot, 2005).

² Fonte: <https://it.wikipedia.org/wiki/Muscarina>

Terapia

Il quadro clinico determinato dalla muscarina richiede, oltre al trattamento di decontaminazione con gastrolusci e carbone, indispensabile nell'ingestione recente e di significative quantità di funghi in quanto riduce il carico tossico, l'uso di **atropina**: infatti, quest'intossicazione fungina è l'unica che beneficia dell'uso di un antidoto.

Nei casi gravi, oltre al supporto delle funzioni vitali, è necessaria l'infusione endovenosa di atropina solfato [in media 1-2 mg nell'adulto, 0,02 mg/kg in un bambino], in quantità sufficienti a ridurre le secrezioni, evitando la midriasi; nei casi più lievi può essere utilizzata la via intramuscolare (1-2 fiale da 0,5 mg nell'adulto).

Caso clinico

Al CAV di Milano è giunta richiesta di consulenza per un paziente di 59 anni che, dopo ingestione di un pasto a base di funghi appartenenti alla famiglia delle *Clitocybe*, ha presentato, oltre a sudorazione profusa e abbondante scialorrea, una broncorrea tanto imponente da determinare un'importante difficoltà respiratoria, con riduzione della saturazione dell'ossigeno (saturazione O₂ 94% in discesa) che ha richiesto broncoaspirazione.

Il paziente, in miosi serrata, si è rapidamente ipoteso e bradicardizzato [PA 70/ Fc 40R]. Inoltre, dato che non tollerava la broncoaspirazione, è stato sedato con Ipnovel per vena; in seguito alla decisione da parte del cardiologo, che al momento non aveva ipotizzato la causa tossicologica dell'ipotensione e della bradicardia, è stata somministrata una fiala di adrenalina in vena, che ha dato esito ad arresto cardiocircolatorio per FV; il paziente è stato defibrillato, con ripresa del ritmo cardiaco.

Per contrastare l'ipotensione sono stati infusi liquidi ed Emagel con modestissima risposta dell'ipotensione; il paziente, anurico, è stato intubato.

Contattato il CAV di Milano, il tossicologo ha ipotizzato intossicazione da *Clitocybe* o *Inocybe* e consigliato l'uso di atropina, oltre all'invio dei residui fungini al micologo, ma il rianiatore, vista la situazione drammatica, ha preferito evitare l'antidoto.

Lentamente si è riusciti a controllare l'ipotensione, il paziente ha ricominciato a urinare e, dopo circa 12 ore, la sintomatologia si è risolta spontaneamente.

Sindrome panterinica o neurotossica anticolinergica

Questa sindrome è determinata soprattutto dall'*Amanita muscaria* e dall'*Amanita pantherina*, la cui tossicità dipende dalla stagione e dal luogo di raccolta.



Figura 10. *Amanita muscaria* (L.) Lam. [Foto: M. Rotella - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]

Le quantità delle tossine, infatti, sono variabili da fungo a fungo e in rapporto con il terreno, la regione di crescita, i fattori climatici e l'essiccamiento, che ne aumenta la concentrazione.

L'*Amanita pantherina* contiene una quantità pari a 460 mg/100 g di fungo secco di derivati isossazolici, mentre l'*Amanita muscaria* ne contiene 180 mg/100 g e la quantità di muscimolo dosata varia da 3 a 10 mg per 100 grammi.

Le intossicazioni accidentali sono frequenti con l'*Amanita pantherina*, che è scambiata per una *Macrolepiota*, mentre l'*Amanita muscaria*, soprattutto nella sua versione con le squame bianche, è facilmente individuata e consumata a scopo voluttuario.

Quest'ultima, data la sua appariscente, è stata sicuramente sperimentata, sin dagli albori, anche dall'uomo preistorico; ciò è dimostrato sia da incisioni ritrovate su reperti archeologici risalenti a circa 10.000 anni fa in Siberia, sia da pitture rupestri datate tra i 9.000 e i 7.000 anni fa in Algeria: in questi manufatti sono rappresentate figure umane con, in testa, un grosso fungo con puntini, che si ipotizza rappresenti l'*Amanita muscaria*. Nel 1730 fu documentato l'uso di questo fungo come inebriante sciamanico presso le tribù siberiane, che lo consumavano sia fresco o seccato al sole, sia mescolato col latte di renna o con il succo di qualche pianta selvatica.

L'**effetto allucinatorio** ha giustificato l'uso divinatorio presso alcune popolazioni (Aztechi) e voluttuario nelle popolazioni di guerrieri.

La pratica arcaica di cercare l'alterazione della coscienza con l'uso di funghi e piante psicoattive è stata usata da varie popolazioni dei cinque continenti e continua a riproporsi in ambiti culturali di più recente formazione, dimostrando una stupefacente continuità nel tempo (Assisi *et al.*, 2006).

Principi attivi

Le tossine responsabili dell'intossicazione sono dei derivati isossazolici: l'**acido ibotenico**, il muscimolo e il muscazone, che sono presenti sia nell'*Amanita pantherina* sia nell'*Amanita muscaria*, in concentrazioni diverse.

Le tossine responsabili della sindrome anticolinergica, che si sviluppa dopo la loro ingestione, sono soprattutto l'acido ibotenico e il muscimolo, mentre il muscazone non sembrerebbe avere alcun effetto tossico.

Una quantità di circa 30-60 mg di acido ibotenico e 6 mg di muscimolo è sufficiente per determinare effetti tossici. L'acido ibotenico è un insetticida che attrae e uccide le mosche, da qui il nome di *muscaria* dato all'*Amanita* già dal tredicesimo secolo.

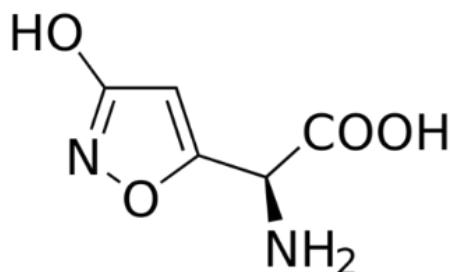


Figura 11. Acido ibotenico³

³ Fonte: https://it.wikipedia.org/wiki/Acido_ibotenico

Nell'*Amanita muscaria* ci sono anche tracce di muscarina (0,3 mg su percentuale grammi di fungo secco), ma la sua scarsa quantità non modifica le caratteristiche anticolinergiche dell'intossicazione.

Meccanismo di azione

L'acido ibotenico, simile strutturalmente all'amminoacido eccitatorio acido glutammico, viene in parte eliminato entro 20–90 minuti dall'ingestione con le urine; in parte è immodificato, mentre in parte è metabolizzato, tramite un processo di decarbossilazione, in **muscimolo**, 10 volte più attivo.

È descritta la pratica, molto antica, di bevuta rituale dell'urina di un uomo intossicato col fungo, perché i metaboliti dei principi attivi della *Amanita muscaria* sono eliminati con l'urina, mantenendone le proprietà neurostimolanti (SAAR M., 1991).

Il meccanismo di azione del muscimolo non è perfettamente conosciuto: da alcuni studi è stata evidenziata un'azione a livello del Sistema Nervoso Centrale, come agonista sui recettori dell'acido γ -aminobutirrico (GABA), mentre l'acido ibotenico agisce stimolando i recettori dell'acido glutammico; entrambi interagiscono, inoltre, con altri neurotrasmettitori fisiologici come la serotonina e la dopamina.

Queste tossine (falsi neurotrasmettitori), come anche la muscarina, in pratica mimano l'azione dei neurotrasmettitori fisiologici (legandosi ai loro recettori) e interferiscono sulla trasmissione neurologica, essendo così responsabili del quadro clinico allucinogeno, accompagnato da fasi di eccitazione e fasi di depressione, con sonnolenza e coma.

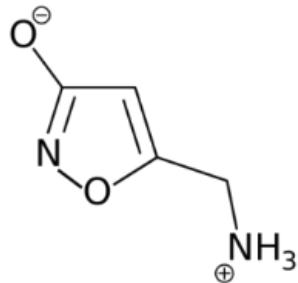


Figura 12. Muscimolo⁴

⁴ Fonte : <https://it.wikipedia.org/wiki/Muscimolo>

Quadro clinico

Le manifestazioni cliniche, che compaiono dopo 30 minuti fino a 2 ore dall'ingestione, si presentano bruscamente e sono caratterizzate da malestere, vertigini, nausea, stato confusionale con agitazione ed euforia, come nelle intossicazioni da alcool. In caso di abbondante ingestione di funghi, il quadro clinico può essere aggravato dal delirio e dalle allucinazioni visive che, nei soggetti anziani, spesso possono essere mal interpretate come manifestazioni psichiatriche e come tali trattate, trascurando la decontaminazione che ridurrebbe i tempi di ripresa delle funzioni cognitive. Soprattutto nell'ingestione accidentale di discrete quantità di funghi, possono, inoltre, comparire crisi convulsive e depressione centrale fino al coma, con possibile pericolo di vita per il paziente, soprattutto se anziano o bambino.

La durata dei sintomi è di circa 4-8 ore e di solito non lascia sequele; saltuariamente alcuni pazienti riferiscono cefalea e amnesia. Ad esempio, nel 1998, in un bimbo di 12 anni, sono state segnalate convulsioni, durate per 12 ore, dopo l'ingestione di questi funghi.

Il vomito e la diarrea, di solito, sono poco rilevanti e nei casi in cui si manifestano in modo significativo, i disturbi allucinatori sono più modesti probabilmente per la naturale decontaminazione.

Raramente possono essere presenti anche segni di tipo colinergico (aumento della salivazione, sudorazione, ecc.) dovuti alle modestissime quantità di muscarina presente nei funghi; in questi casi è però sconsigliato l'uso dell'atropina, perché aumenterebbe la sintomatologia eccitatoria, di tipo anticolinergico, che è prioritaria.

Diagnosi

Di solito, il quadro clinico caratteristico, comparso dopo ingestione di funghi, è sufficiente ad escludere patologie di tipo psichiatrico, permettendo un corretto inquadramento clinico e terapeutico.

Il muscimolo e l'acido ibotenico possono essere dosati nelle **urine** con la gas-cromatografia, ma di solito la conferma del tipo di intossicazione è data dall'anamnesi di ingestione di funghi non controllati, sia accidentale sia voluttuario, e dal caratteristico quadro clinico.

Terapia

Sono opportune le manovre di decontaminazione: lavanda gastrica e carbone vegetale attivato, per ridurre la durata e l'intensità del quadro clinico; mentre la terapia delle manifestazioni eccitatorie prevede l'uso di **sedativi** (benzodiazepine o barbiturici), secondo la gravità dei sintomi, mentre la fisostigmina, consigliata da alcuni autori, è stata abbandonata da anni.

Nei casi meno severi, la permanenza in ambiente silenzioso e al riparo da altre stimolazioni esterne aiuta a superare la fase di "viaggio".



Figura 13. *Amanita pantherina* (DC.) Krombh. [Foto: GL. Parrettini - © - Archivio Gruppo Micologico Etruria Meridionale - AMB]

Caso clinico

Un paziente maschio di 43 anni, sovrappeso, arriva in PS proveniente da un cantiere edile per improvvisa precordialgia e sudorazione algida.

Il paziente appare sofferente, agitato, con ipotensione (PA 100/70) e frequenza cardiaca di 50 battiti al minuto. Visto il quadro generale (dolore toracico in paziente obeso dopo attività fisica intensa), il medico di PS si orienta verso una possibile ischemia miocardica ed esegue gli esami per confermare l'ipotesi diagnostica.

L'esito dell'ECG è nei limiti di norma, gli enzimi cardiaci sono in modesto rialzo (CKMB 7-CPK300) e le troponine sono negative, pertanto il medico esclude la componente ischemica.

La successiva comparsa di parestesie agli arti superiori, accompagnate da agitazione psicomotoria e vomito, fa ipotizzare un accidente ischemico cerebrale; allo scopo di confermare la diagnosi, vengono eseguiti tutti gli esami strumentali (TAC, EEG, RNM ecc.) con esito negativo.

Per contrastare l'estrema agitazione del paziente, viene somministrato del Valium endovenoso; data la persistenza del vomito, inoltre, onde evitare un'abingestis (inalazione), si procede all'intubazione del paziente, in ventilazione meccanica.

Il rianiatore, dopo circa 10 ore dall'arrivo in PS, non trovando riscontri patologici evidenziabili con gli esami strumentali eseguiti, ipotizza una causa tossicologica per il quadro clinico e contatta il CAV di Milano.

Il tossicologo ritiene il quadro clinico troppo grave per associarlo a un semplice alimento e suggerisce di approfondire con i parenti.

Dopo diversi tentativi si apprende, dai colleghi di lavoro, che il paziente ha consumato, a pranzo, un'abbondante porzione di funghi raccolti e preparati da lui; il CAV suggerisce di inviare i residui fungini al micologo, il quale, analizzando i residui cotti del pasto a base di funghi, riconosce l'*Amanita pantherina* (S. Morra, 2004).

Sindrome allucinogena o psicodisleptica

I funghi responsabili della sindrome allucinogena appartengono ai generi *Psylocybe*, *Panaeolus*, *Stropharia*, *Conocybe*, *Gymnopilus* e, secondo alcuni autori (Heim R., 1963; Giacomoni L., 1984), anche il genere *Mycena pura* è responsabile di fenomeni allucinatori.

Fin dai tempi degli Aztechi è nota l'azione allucinogena di alcuni funghi, utilizzati durante le cerimonie religiose per preparare le vittime sacrificali e ancora oggi utilizzati nell'America Centrale e in quella Meridionale, oltre che in alcune zone dell'Africa e dell'Asia. L'individuazione della *Psilocybe semilanceata* nell'Europa settentrionale ha incrementato l'uso, a scopo ricreativo, di questo fungo in Inghilterra, Olanda e Scandinavia, mentre nelle regioni europee meridionali, l'uso è più sporadico, anche se in crescita come fenomeno sociale.

È estremamente facile procurarsi i "funghi magici" (*Psilocybe cubensis*): in Olanda sono stati venduti fino a ottobre 2006, quando ne è stato proibito il commercio, in scatoline di plastica, secchi o sotto forma di caramellato, da vari negozi e in ogni angolo delle città. I funghi psilocibinici possono essere coltivati senza grosse difficoltà, ma nel nostro paese questa abitudine non è ancora diffusa.

Dall'inizio del secolo scorso fino agli anni 50, sono state fatte numerose ricerche per dimostrare l'esistenza e il genere di questi funghi sacri. I coniugi Wasson nel 1953-55, sperimentarono personalmente, nel Messico meridionale, il consumo dei funghi allucinogeni e ne hanno descritto le personali "esperienze".

Figura 14. *Psilocybe cyanescens* Wakef. [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo



Micologico Sila Greca-AMB]

Grazie al micologo francese Roger Heim fu possibile identificare le specie botaniche dei funghi allucinogeni che appartenevano alla famiglia delle *Strophariaceae*, il cui genere più rappresentato era quello della *Psilocybe*, in particolare: *Stropharia cubensis*, *Psilocybe mexicana*, *Psilocybe mazatecorum* e *Conocybe siligineoides* (Heim R. e R.G. Wasson, 1958).

Il chimico basilese Albert Hofmann, nel 1958, isolò il principio neuroattivo del teonanacatl (o carne degli dei), ovvero la **psilocibina**; questa sostanza fu sintetizzata in modo intensivo e utilizzata in esperimenti di psicoterapia (psicolisi).

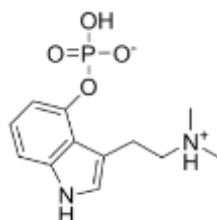


Figura 15. Psilocibina⁵

Principi attivi

La psilocibina e un suo derivato, la **psilocina**, meno stabile, sono le molecole principalmente responsabili dell'intossicazione, mentre la baeocystina e norbaeocystina (derivati demetilati della psilocibina, isolati dalla *Psilocybe baeocystis* e *semilanceolata*), così come la bufotenina, hanno una scarsissima attività; sono resistenti al calore e all'essiccamiento, che ne aumenta la concentrazione.

Meccanismo d'azione

La psilocibina e la psilocina hanno un meccanismo d'azione non del tutto noto, ma sono molecole strutturalmente simili alla dopamina e alla serotonina, di cui mimano l'azione.

Recenti studi dimostrano che queste tossine interagiscono nel cervello con i recettori della **serotonina** (5 idrossitriptamina; 5-HT), poiché, per la loro struttura chimica, sono strettamente affini a derivati naturali dell'idrossitriptamina, della bufotenina (idrossi-5-dimetiltriptamina), per questo motivo sono considerate potenti stimolatori del sistema serotoninergico, in quanto agoniste attive dei recettori 5-HT.

⁵ Fonte: <https://it.wikipedia.org/wiki/Psilocibina>

La psilocibina e la psilocina sono molto simili al LSD (dietilamide dell'acido lisergico): tutte e tre queste molecole hanno in comune un anello indolico con la serotonina, questo spiegherebbe l'azione serotoninergica di questi allucinogeni.

L'LSD, come allucinogeno, è 100 volte più potente della psilocibina, ma gli effetti psicoattivi sono molto simili: è sufficiente una quantità di 4 - 8 milligrammi di psilocibina, presente in 20 gr di funghi freschi o in 2 g di esemplari secchi, per produrre allucinazioni (Benjamin, 1995). Le vie di somministrazione a scopo voluttuario sono diverse: ingestione, fumo, inoculazione in vena.

Quadro clinico

La psilocibina e l'LSD sono definiti **allucinogeni** (dal latino "*alucinatio*" = discorso privo di senso) e provocano viaggi (trip) psichedelici in cui la percezione di sé e dell'ambiente circostante è alterata, amplificando le capacità sensoriali e modificando lo stato normale della coscienza.

L'effetto psichedelico, quindi, include disturbi della percezione spazio-tempo, distorsione della percezione dei colori e delle forme, accompagnati da disorientamento, agitazione e aggressività; possono essere presenti vertigine, atassia e parestesie.

I viaggi possono essere piacevoli, con forti sensazioni di benessere, oppure "bad trip", con sensazioni molto negative.

Il periodo di latenza per la comparsa dei sintomi è di circa un'ora dall'ingestione, ma già dopo 20 minuti può comparire tachicardia, midriasi, rilassamento muscolare, progressiva sonnolenza, nausea accompagnata da successivo vomito, anche quando la sostanza è assunta per via endovenosa.

L'evoluzione del quadro clinico neurologico verso le convulsioni vere e proprie è, di solito, dose dipendente, ma abbastanza raro; è più facile, soprattutto nelle prime esperienze, che si verifichino attacchi di panico vero e proprio, con agitazione psicomotoria come reazione alle allucinazioni.

È da sottolineare che può esistere una progressiva tolleranza e dipendenza, data dall'uso continuato, con la necessità di aumentare la dose assunta: se all'inizio sono sufficienti anche solo 3 piccoli esemplari per avere uno sballo, con il tempo, per avere gli stessi effetti possono essere necessari fino a 60 esemplari.

Un altro motivo della diversa quantità necessaria a determinare l'allucinazione e quindi la necessità di aumentare la dose, può essere legato alla diversa concentrazione delle sostanze allucinogene, a seconda della concentrazione dei principi attivi nel raccolto.

La durata delle manifestazioni cliniche è di circa 6 ore, durante le quali può essere necessario l'intervento di tipo rianimatorio, con farmaci sintomatici, soprattutto in caso di convulsioni o di compromissioni cardiovascolari.

Terapia

Se i funghi sono stati ingeriti, può essere utile la decontaminazione con carbone vegetale; se invece i funghi sono stati fumati o iniettati in vena, il trattamento è solo sintomatico e di supporto delle funzioni vitali, mantenendo il paziente in ambiente silenzioso e poco luminoso fino alla scomparsa dei sintomi.

Nei casi che presentano convulsioni, si somministrano benzodiazepine fino alla risoluzione del quadro eccitatorio e in situazioni di estrema agitazione psicomotoria può essere usata della clorpromazina.

Sindrome coprinica

La sindrome coprinica è determinata dall'ingestione di alcuni funghi del genere *Coprinus*, contemporaneamente all'assunzione di **alcool etilico**; la specie più frequentemente responsabile è il *Coprinus atramentarius* (dal greco *kòpros* = sterco, e dal latino *atramentum* = liquido nero), detto anche fungo dell'inchiostro per via del liquido nero che produce con l'invecchiamento.

Secondo alcuni autori (Spoerke DG e Rumack BH-1994), anche altre specie fungine possono determinare la sindrome coprinica come *Polyporus sulphureus*, *Pholiota squarrosa*, *Morchella* sp., *Tricholoma aurantium*, *Verpa bohemica*, anche se in queste specie non è stata dimostrata la presenza dello stesso principio attivo del *Coprinus atramentarius*, ovvero la coprina.



Figura 16. *Coprinus atramentarius* (Bull.) Fr. (Sinonimo: *Coprinopsis atramentaria* (Bull.) Redhead, Vilgalys & Moncalvo) [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]

Principi attivi

La **coprina** [N-(1-hydroxycyclopropyl)-L-glutamine] è un prodotto naturale derivato dal ciclopantanone, presente nel *Coprinus atramentarius*; essa produce un metabolita attivo, l'N5-[1-idrossiciclopropanil]-glutamina, che interagisce con il metabolismo dell'etanolo determinando una "sindrome da acetaldeide" o "antabuse simile" riferendosi alla somiglianza dei disturbi che l'antabuse (disulfiram) determina in associazione con l'alcool.

La quantità di coprina è pari a 160 mg/1 kg di funghi freschi.

Meccanismo d'azione

Il metabolita della coprina inibisce, a livello epatico, l'enzima citosolico "alcool deidrogenasi" NAD+ dipendente che è responsabile dell'80-85% della conversione dell'alcool in acetaldeide (Wiseman & Abeles, 1979), quest'ultima, tramite l'aldeide deidrogenasi, è trasformata in acido acetico e, infine, in anidride carbonica e acqua.

L'acetaldeide è un composto reattivo e tossico, che contribuisce al danno da etanolo; il suo accumulo è responsabile delle manifestazioni cliniche a carico dell'apparato cardiocircolatorio e neurologico.

Secondo alcuni autori, la coprina inibisce anche la dopamina-β-idrossilasi e l'inibizione di tale enzima può essere responsabile della deplezione di catecolamine e dell'ipotensione che si manifesta dopo l'assunzione d'alcool (E. Masini, A. Vannacci, 2004).

Sebbene questo meccanismo non sia stato ancora provato, gli effetti tossici della coprina sembrano più il risultato di un alterato turnover dei neurotrasmettitori, che consequenti all'inibizione dell'acetaldeide deidrogenasi.

La LD50 di un estratto di *Coprinus atramentarius*, per via orale nel topo, è stata quantificata in 11.200 mg/kg (RTECS, 2000). Il disulfiram, utilizzato per combattere l'abuso di alcool, agisce come la coprina, rallentando l'ossidazione dell'acetaldeide ad acido acetico, con conseguente accumulo e prolungamento del malessere.



Figura 17. *Pholiota squarrosa* (Vahl) P. Kumm. [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]



Figura 18. *Verpa bohemica* (Krombh.) J. Schröt. [Foto: GL. Parrettini - © - Archivio Gruppo Micologico Etruria Meridionale - AMB]

Quadro clinico

L'accumulo dell'acetaldeide è responsabile della vasodilatazione cutanea, della tachicardia, delle palpitazioni, della cefalea, dell'ipotensione ortostatica, della sudorazione e delle parestesie e tremori che possono comparire entro 30 minuti dalla contemporanea ingestione di *Coprinus* e vino.

Le manifestazioni, di solito, si estinguono in circa 2 ore, ma la coprina resta in circolo fino a 48-72 ore, pertanto l'ingestione anche ritardata di alcool è in grado di scatenare i sintomi dopo giorni dal consumo del fungo.

Terapia

Il trattamento medico è essenzialmente di supporto e di monitoraggio della pressione arteriosa, soprattutto nei pazienti cardiopatici, in quanto si possono avere complicazioni come aritmie e infarto.

I disturbi di tipo neurologico, se di una certa entità, possono richiedere l'uso di farmaci benzodiazepinici.

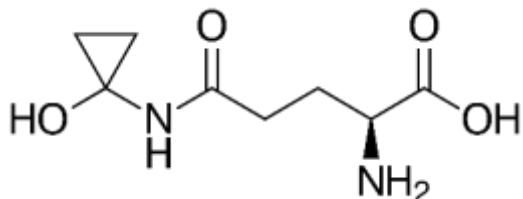


Figura 19. Coprina^b

^b Fonte: <https://it.wikipedia.org/wiki/Coprina>

***Chlorophyllum molybdites* (morganismo)**

L'intossicazione da *Chlorophyllum molybdites* è molto frequente nel Nord America, nel Colorado, sul litorale orientale, nel sud-est, in California e Hawai del sud: in queste zone è molto rappresentato nei prati e, prima che le spore si sviluppino, è facilmente confondibile con specie commestibili come la *Macrolepiota procera* o *rachodes*.

Questa specie sembra prosperare soprattutto nei climi più caldi, per cui è presente anche nelle Filippine, Tahiti, ovest dell'India, Brasile, Rhodesia e in Kenya.

Le manifestazioni cliniche, determinate dal consumo di *Chlorophyllum molybdites* crudo, sono state segnalate già nel 1900 da McIlvaine e altri, i quali ipotizzavano una possibile intolleranza individuale, in quanto non tutti i soggetti che li ingerivano presentavano segni di intossicazione.

Ancora oggi, molti raccolgono intenzionalmente il *C. molybdites* in quanto lo considerano commestibile dopo lunga cottura; infatti, se il fungo è cucinato a una temperatura di 70°C per 30 minuti, in genere non crea problemi clinici, anche se la corretta cottura non elimina completamente la tossina.



Figura 20. Macrolepiota venenata Bon [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]

Principi attivi

Nel 1974 Eilers e Nelson hanno estratto, da alcuni *Chlorophyllum molybdites* trovati in Florida, una sostanza, ancora oggi sconosciuta, che aveva un'azione tossica nei topi e pulcini. Questa sostanza, con struttura completamente diversa da altre tossine fungine, era rappresentata da un residuo proteico con un notevole peso molecolare (più di 400.000 dalton), costituita da subunità di circa 40.000 - 60.000 dalton con la stessa azione tossica.

La sostanza estratta era parzialmente termolabile e resistente alla degradazione proteolitica: con questa scoperta è stata spiegata la maggior incidenza di intossicazioni dovuta all'ingestione di funghi mal cotti.

Clinica

Il *Chlorophyllum molybdites* è sostanzialmente un irritante gastrointestinale: l'inizio dei sintomi di intossicazione è variabile e di solito i segni compaiono fra 30 minuti e 2-4 ore e sono nausea, vomito, dolori addominali di tipo colico e diarrea (che può diventare sanguinolenta).

Raramente si possono avere ipotensione, alterazioni dell'ECG e ipertermia; in casi isolati, sono stati descritti effetti sul sistema nervoso come percezione alterata, pupille dilatate, vertigini, accompagnati da lacrimazione, salivazione e tachicardia. Per questi sintomi è stata ipotizzata la presenza di una sostanza muscarino simile, che, però, non è stata dimostrata.

È stato segnalato il decesso di un bimbo di 2 anni in seguito a convulsioni scatenate probabilmente dall'ingestione di questo fungo crudo (Rumack & Salzman, 1978) e nel 1990 è stato riportato da Stenlyft il caso di un bambino di 6 anni con letargia.

Può essere presente cianosi labiale, linguale e ungueale, senza alterazioni cardiovascolari o respiratorie che la giustifichino; i pazienti recuperano spontaneamente, senza terapia specifica, dopo 24 ore dall'inizio della reidratazione endovenosa.

La cianosi è stata osservata frequentemente nelle intossicazioni australiane (Southcott, 1974; Young, 1989).

La diversa gravità del quadro clinico può essere spiegata o dall'idiosincrasia individuale verso la tossina (in effetti, in molti casi l'ingestione di notevoli quantità di fungo non ha dato esito a problemi clinici), o dalla variazione geografica della concentrazione della tossina, oppure dal fatto che la tossina è solo in parte distrutta dal calore.

In assenza di materiale fungino fresco, il riconoscimento micologico può essere eseguito sul vomito, nell'aspirato gastrico o nelle feci, dimostrando la presenza delle spore del *Chlorophyllum molybdites*.

Terapia

È indicata una terapia decontaminante con lavanda gastrica e carbone vegetale in polvere e il reintegro delle perdite idro-saline, soprattutto nei bambini in quanto questi ultimi si disidratano molto più facilmente.

Può essere necessaria una terapia sintomatica per controllare gli eventuali disturbi a carico del sistema nervoso centrale.

Dai *Chlorophyllum molybdites* (*Agaricaceae*) sono stati isolati due nuovi derivati steroidi citotossici: [(22E, 24R)-3 α -ureido-ergosta-4, 6, 8(14), 22-tetraene (1) e (22E, 24R)-5 α -8 α -epidioxyergosta-6, 9, 22-triene-3 β ol 3-O- β D-glucopyranoside (2)], scoperti con metodiche spettroscopiche e chimiche [Mizuho IKUTA, 2001].

3. SINDROMI A LATENZA INTERMEDIA O MISTA

Sindrome paxillica o citotossica allergica

La sindrome paxillica è conosciuta già dal 1945, quando fu descritta dal micologo Julius Schaeffer, deceduto nel 1944 per ingestione di *Paxillus involutus*; la sindrome è da attribuire sicuramente al *Paxillus involutus* (dal latino *Paxillus* = bastoncino e *involutus* = arrotolato, per il margine del cappello rivolto verso le lamelle) e al *Paxillus filamentosus*. Questi funghi sono tossici da crudi ma anche da cotti e, dopo ripetute ingestioni, possono far insorgere problemi immuno-emolitici.

Raramente e soprattutto se non ben cotti, anche l'ingestione di *Boletus luridus*, *Clitocybe claviceps*, *Suillus luteus* e *Amanita vaginata*, può determinare emolisi, e il meccanismo d'azione non è di tipo immunologico, come per il *Paxillus*, ma molto probabilmente è da attribuirsi a emolisine termolabili [Diaz, 2005; Benjamin, 1995].

Il *Paxillus involutus* è stato consumato per molti anni e in alcune regioni è ancora ingerito senza particolari problemi: di fatto sono rarissimi i casi di manifestazioni immuno-emolitiche, mentre invece in Polonia rappresenta la terza causa di avvelenamento da funghi e si presenta prevalentemente con sintomi gastrintestinali [Benjamin, 1995].



Figura 21. Paxillus involutus (Batsch) Fr. [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]

Principi attivi

Il *P. involutus* contiene un composto naturale, la cui tossicità non è stata del tutto chiarita, chiamato **involutina**, un difenil-ciclopentenone.

L'involutina sembrerebbe essere parzialmente termolabile, in quanto l'ingestione di funghi mal cotti aumenta il rischio di manifestazioni gastrointestinali, mentre il suo accumulo nell'organismo, determinato da abbondanti e ripetute libagioni, sarebbe alla base della stimolazione immunitaria responsabile dell'anemia emolitica.

Meccanismo d'azione

Non è ancora certo il meccanismo d'azione dell'involutina: potrebbe agire direttamente sul globulo rosso, dove andrebbe a fissarsi stabilmente rendendolo un allergene, con conseguente attivazione dei macrofagi che ne determinano la distruzione, oppure la risposta antigenica all'involutina potrebbe determinare la formazione di auto-anticorpi, che attaccano il globulo rosso con conseguente emolisi.

Di fatto esiste una risposta immunitaria comune a un costituente antigenico dell'involutina: in molti pazienti intossicati il test d'inibizione dell'emoagglutinazione (HI) sul siero, con estratti di *Paxillus* contenenti involutina, ha evidenziato la presenza di anticorpi (IgG) (Diaz, 2005; Benjamin, 1995).

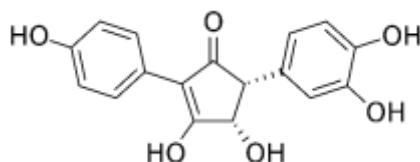


Figura 22. Involutina⁷

Clinica

La sintomatologia, quando compare, è caratterizzata da un quadro gastroenterico (vomito, diarrea, dolori addominali) con una latenza dai 30 minuti alle 9 ore, associato a vasodilatazione e ipotensione.

L'anemia immuno-emolica si verifica dopo l'ingestione ripetuta di *Paxillus involutus*: compare emolisi, ittero, emoglobinuria (urine color lavatura di carne), insufficienza renale, con oligoanuria, sia per deposito di materiale ialino di degradazione eritrocitaria, sia per nefrite da immunocompleSSI.

All'ipotensione può seguire collasso cardiocircolatorio con shock; l'evoluzione può essere infausta. La diagnosi è difficilmente eseguibile su residui fungini, ma ci si può orientare in base ai sintomi e, soprattutto, è suggestivo il manifestarsi di una reazione immuno-emolitica con agglutinazione delle emazie, comparsa dopo ingestione di funghi.

⁷ Fonte : <https://it.wikipedia.org/wiki/Involutina>

Non tutti i commensali sviluppano lo stesso quadro clinico e ciò è riconducibile a un'individuale predisposizione del consumatore o a una diversa concentrazione delle tossine, determinata da fattori ambientali.

Terapia

La terapia prevede la decontaminazione gastrica (gastrolusi, carbone vegetale) e una terapia di supporto a base di cortisone, antistaminici e idratazione con soluzioni polisaline per via endovenosa che permettono di proteggere il rene.

In caso di anemia emolitica può essere necessaria la somministrazione di sostituti plasmatici (sangue). Nei pazienti che sviluppano insufficienza renale acuta, secondaria all'emolisi, può essere necessaria l'emodialisi, ma non ci sono dati sull'efficacia di tecniche depurative (emodialisi, emoperfusione) per rimuovere la tossina dal plasma.

Sindrome nefrotossica da *Amanita proxima* e *Amanita smithiana*

Alcune specie di funghi determinano alterazioni a carico del rene, con sintomi simili a quelli determinati dall'orellanina contenuta nel *Cortinarius orellanus*, ma con un diverso meccanismo d'azione, andamento clinico e prognosi.

Questa sindrome sarà trattata nel paragrafo “5. Le nuove sindromi”.



Figura 23. *Amanita proxima* Dumée [Foto: GL. Parrettini - © - Archivio Gruppo Micologico Etruria Meridionale - AMB]

4. SINDROMI A LUNGA LATENZA

Sono classificate in questa categoria tutte quelle sindromi i cui effetti compaiono dopo le 6 ore dall'ingestione, target di rischio adottato per non rischiare di intervenire tardivamente sulle intossicazioni determinate da amatossine, in cui il reale salvavita è la precocità della diagnosi e il relativo intervento terapeutico.

Le caratteristiche sindromi che fanno parte di questo gruppo sono: la **sindrome falloidea**, la **sindrome orellanica** e la **sindrome gyromitriana**; soprattutto le prime due sono a rischio di vita per danni a carico di organi vitali come il fegato e il rene.

Sindrome falloidea

La sindrome falloidea è determinata da funghi contenenti ciclopeptidi, come *Amanita phalloides*, *Amanita verna*, *Amanita virosa* e *Galerina autumnalis*; anche le lepiotine di piccola taglia [*Lepiota helveola*, *Lepiota bruneo-incarnata*] possono determinare la sindrome falloidea, anche se contengono una minore concentrazione di amatossine.



Figura 24. *Amanita phalloides* (Vail. ex Fr.) Link [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]

Principi attivi

Amatossine è un termine generico per indicare un certo numero di octapeptidi biciclici. Ne sono stati identificati nove: α , β , γ , δ amanitina, amnullina, acido amanullinico, proamanullina, amanina e amantidina [Wieland T. & Faulstich H., 1978].

Di questi l' **α amanitina** e la **β amanitina** sono i più attivi e sono presenti, anche se in maniera trascurabile, in molti funghi eduli; l'amanitina è stata isolata dall'*Amanita phalloides* nel 1941 da H.F. Wieland e R. Hallermayer, dell'Università di Monaco.

La concentrazione delle amatossine è variabile secondo il tipo di fungo (e nello stesso fungo tra cappello e gambo) e secondo le condizioni ambientali, ovvero tipo di terreno, periodo di raccolta e condizioni atmosferiche.

L'*Amanita phalloides* contiene un'elevata concentrazione di amatossine, che è stata stimata dai 2 ai 7,3 mg/g di fungo secco; la concentrazione va da 0,4 a 4,6 nell'*A. verna*, da 1,2 a 2,6 nell'*A. virosa*, da 0,8 a 1,5 nella *Galerina autumnalis* (Johnson BEC, Preston JF *et al.*, 1976). La dose letale di amatossine nell'uomo è stata quantificata in 0,1 mg/Kg di peso corporeo: è sufficiente anche un solo cappello di *Amanita phalloides*, pari a circa 20 g, per determinare gravi intossicazioni.



Figura 25. *Galerina autumnalis* (Peck) A.H. Sm. & Singer [Sinonimo: *Galerina marginata* (Batsch) Kühner] [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]

Meccanismo di azione

Le amatossine sono termostabili e vengono **rapidamente assorbite** dal tratto gastrointestinale; inoltre, possono essere rilevate nelle urine già dopo 90 - 120 minuti dopo l'ingestione [Homann J., 1986], non subiscono alcuna alterazione metabolica nell'organismo umano, persistono in circolo per circa 36 ore dall'ingestione e sono eliminate intatte con l'urina e le feci.

Nel plasma, le amatossine compaiono precocemente e non sono più presenti dopo 48 ore dall'ingestione: ciò, insieme alla dimostrazione che l'amanitina non ha alcuna affinità per l'albumina serica e la scarsa quantità di tossina rimossa con questa metodica è alla base dell'abbandono della plasmaferesi come tecnica depurativa in caso di intossicazione [Jaeger A. et al., 1993].

Le altre tecniche di depurazione extracorporea, quali emoperfusione ed emodialisi, non riescono a eliminare grandi quantità di tossina a causa delle basse concentrazioni plasmatiche delle amatossine e la loro rapida scomparsa dal torrente circolatorio; è stato dimostrato che l'emoperfusione, effettuata dopo 12 - 14 ore dall'ingestione, elimina meno del 4% della quantità totale di Amanita ingerita (Mullins ME et al., 2000).



Figura 26. Lepiota brunneoincarnata Chodat & C. Martín [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]

L'uso dell'emodialisi e dell'emoperfusione ha senso solo nel paziente con preesistente insufficienza renale o cardiocircolatoria, condizioni che controindicano la diuresi forzata. L'organo bersaglio è il fegato e le amatossine raggiungono la cellula epatica con un meccanismo simile al trasporto dei sali biliari e, come questi ultimi, sono secrete nella bile in percentuale variabile; in parte sono poi riassorbite dall'intestino e rientrano in circolo, creando il cosiddetto riciccolo entero-epatico [sono presenti nell'aspirato gastrico anche dopo 72 ore] (Fehrenbach T., 2003).

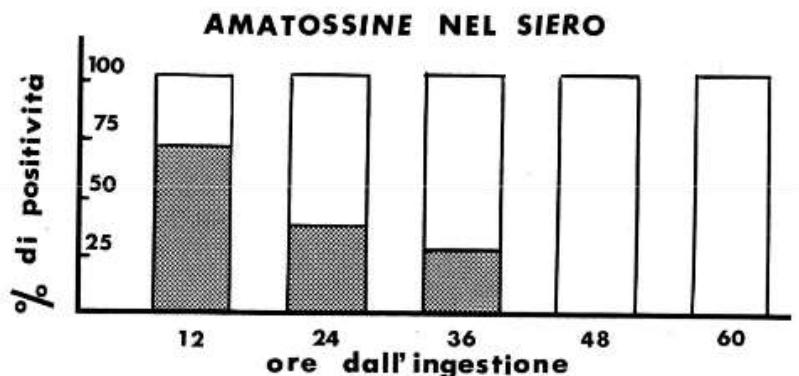


Figura 27. Percentuale di positività per amatossine nel siero di 14 pazienti ospedalizzati precocemente e con prelievi seriati fino a 60 ore dall'ingestione⁸

Sin dal 1980, studi sperimentali, condotti da L. Fiume, hanno dimostrato che l' α amanitina determina una disintegrazione dei nucleoli nei nuclei delle cellule epatiche: già dopo un'ora dall'esposizione all' α amanitina, è persa la maggior parte dell'RNA contenuto nei nucleoli a causa della presenza di un enzima specifico, l'RNA polimerasi II, inibito dalle amanitine (Fiume L 1980).

Questo enzima media la sintesi dell'RNA messaggero durante la trascrizione del codice genetico dal DNA per la sintesi delle proteine e la sua inibizione porta alla morte cellulare: il blocco dei ponti phospho-diestere spiegherebbe l'assenza di qualsiasi scambio di pirofosfato per tutto il tempo dell'inibizione.

Questa capacità di inibire un singolo enzima ha proposto l' α amanitina per gli studi di biologia molecolare (Gong XQ *et al.* 2004) nella replicazione virale e nel possibile utilizzo come antitumorale.

L'azione tossica, anche sul fegato umano, si manifesta per blocco della sintesi delle proteine, dovuta all'inibizione dell'RNA polimerasi II all'interno del nucleo della cellula, il che interferisce con la trascrizione dal DNA all'RNA messaggero del codice genetico proteico, con conseguente morte dell'epatocita (Vetter J., 1998).

⁸ Fonte: Fiume L., 1975

Per penetrare all'interno dell'epatocita è necessaria la presenza di un recettore sulla membrana cellulare, che è costituito da due proteine [peso molecolare 48.000 e 54.000 dalton rispettivamente] che costituiscono un sistema sinusoidale di trasporto, facilitando il passaggio delle amatossine.

Il danno a carico delle cellule epatiche, dimostrato istologicamente su biopsia, è rappresentato da una necrosi zonale centrolobulare e perivenulare, con accumulo di notevoli quantità di pigmento ceroide nelle cellule di Kupffer circostanti, da stravasi emorragici e da steatosi microvescicolare. Le immagini successive sono gentilmente fornite dal Dr. E. Bonacina - Istituto di Anatomia Patologica, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda.

La necrosi zonale rispetta gli hepatociti periferici e non altera sostanzialmente l'impalcatura strutturale del lobulo, ciò permette la *restitutio ad integrum*, con ripresa funzionale completa del fegato, nei casi di intossicazione meno severa; nei casi in cui la fase epatitica è irreversibile, gli esiti possono essere il trapianto o il decesso.

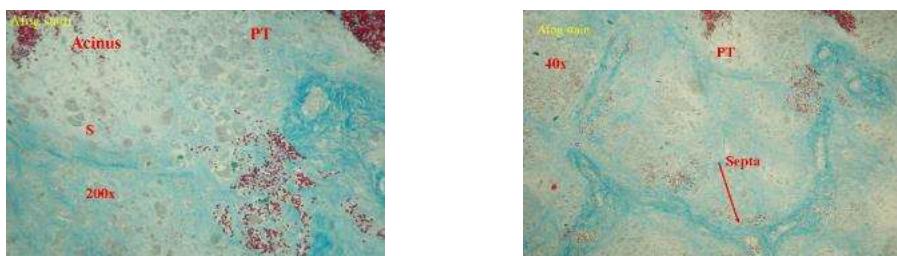


Figura 28. Architettura del parenchima epatico distrutta: le cellule epatiche non sono distinguibili e gli acini sono distrutti, è visibile solo la struttura dello stroma
[Foto: E. Bonacina - Istituto di Anatomia Patologica, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda]

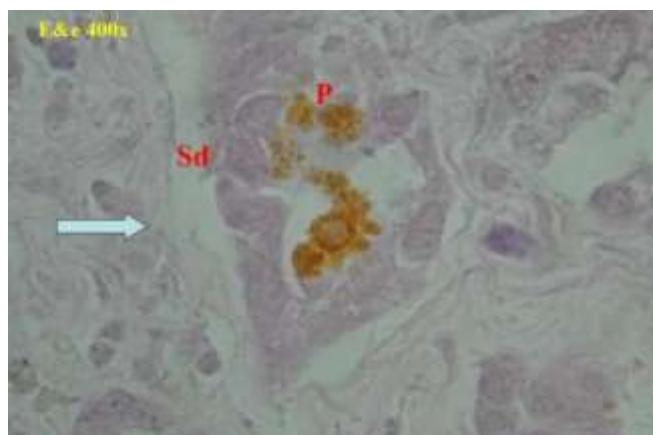


Figura 29. Ombra delle cellule epatiche (Sd), la bilirubina inonda gli spazi vuoti (P)
[Foto: E. Bonacina - Istituto di Anatomia Patologica, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda]

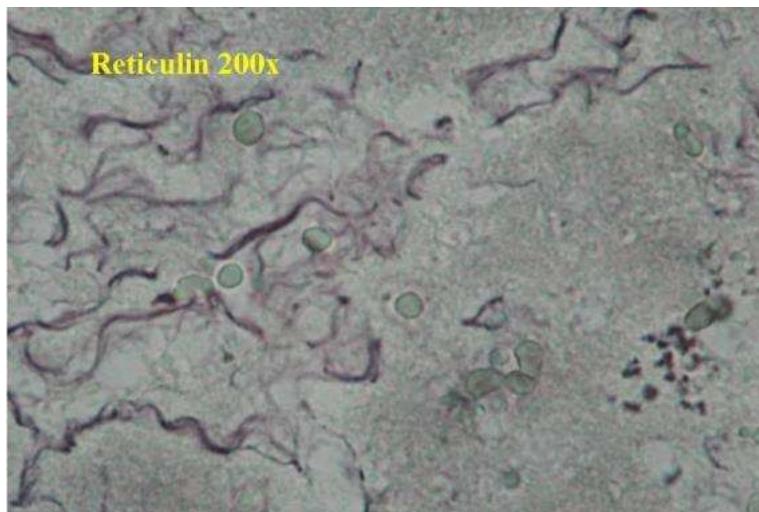


Figura 30. Reticolo collassato e distrutto [Foto: E. Bonacina - Istituto di Anatomia Patologica, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda]



Figura 31. Reperto autoptico: il fegato è ridotto di volume (650 gr), raggrinzimento della capsula glissoniana, la superficie di taglio è omogenea e di colore giallo bruno [Foto: E. Bonacina - Istituto di Anatomia Patologica, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda]

Le cellule che soffrono maggiormente sono quelle che hanno un rapido *turnover* e sono a diretto contatto con le amatossine, ovvero la mucosa intestinale e il fegato; tuttavia, l'azione delle tossine si può esplicare, in teoria, su tutte le cellule, dalle gastriche alle cerebrali (Rascol, 1998).

In teoria, anche le cellule renali possono essere danneggiate dalle amatoxine: in realtà è opinione comune, anche in letteratura, che il danno renale sia secondario alla grave disidratazione, dovuta ai numerosi episodi di vomito e diarrea e non a un'azione diretta delle tossine sul rene.

Dato che non è stata dimostrata un'azione nefrotossica diretta da parte delle amatoxine, la sofferenza dei tubuli prossimali e distali sembra essere determinata, nella fase iniziale dell'intossicazione, dall'imponente ipovolemia e, successivamente, dall'insufficienza epatica.

Questa affermazione è confermata dalla casistica del CAV di Milano: infatti, il numero di pazienti che hanno sviluppato insufficienza renale, intesa come rialzo della creatinina, è relativamente basso e, in genere, la sola iperidratazione è stata sufficiente al controllo del problema.

In un solo caso, un paziente di 59 anni (G.V.), è stato necessario intervenire con la dialisi, mentre una commensale, paziente di 56 anni (L.Z.) che aveva consumato 2 pasti in più, è deceduta per insufficienza epatica, senza insufficienza renale.

Le amatoxine vengono escrete con l'urina in quantità discrete fino a 48 ore dall'ingestione e in tracce entro le 72-96 ore; nelle secrezioni biliari e nel tratto intestinale possono essere presenti anche dopo 5 giorni (Jaeger A., 1993).

Entro le prime ore dall'ingestione dei funghi, possono essere presenti nelle feci tossine in elevata concentrazione, ma la loro presenza è da attribuirsi all'iniziale non assorbimento piuttosto che a una reale secrezione.

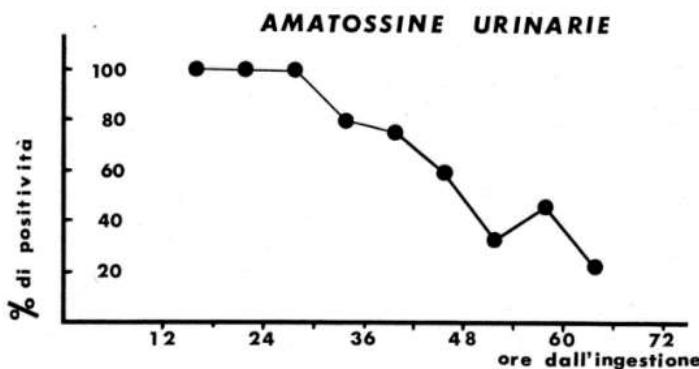


Figura 32. Percentuale di positività per amatoxine nelle urine di 7 pazienti. I periodi di raccolte erano di circa 6 ore⁹

⁹ Fonte: Fiume L., 1975

Per quanto riguarda il fegato, le amatoxine possono essere trovate anche dopo 20 giorni e, su prelievi da fegato di cadavere, sono state trovate anche dopo 2 anni dal decesso: questo indica l'elevata resistenza delle tossine anche al processo di putrefazione.

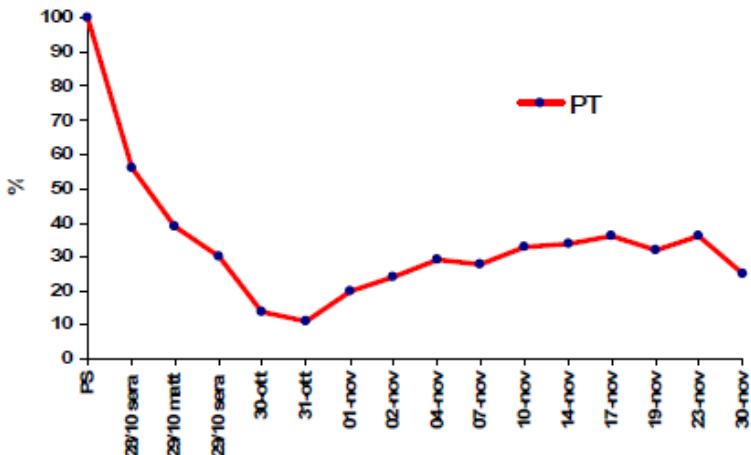


Grafico 1. Andamento della coagulazione

Clinica

Le manifestazioni cliniche sono caratterizzate dalla presenza di un periodo di completa assenza di disturbi, che a volte induce il paziente a consumare più pasti a base di funghi velenosi.

Di seguito si riportano le fasi.

- 1) **Fase di latenza:** dura dalle 6 alle 24 ore ed è caratterizzata dalla completa assenza di manifestazioni cliniche [il che consente il consumo di più pasti a base di funghi contenenti amatoxine].
- 2) **Fase gastroenterica:** è caratterizzata da dolori addominali, vomito e diarrea profusa (anche più di 20 episodi al giorno), che portano rapidamente a gravi stati di disidratazione e di alterazione degli elettroliti, con perdita di bicarbonati che porta rapidamente a un'acidosi metabolica.
La perdita di liquidi determina ipotensione e aumento della frequenza cardiaca: se i liquidi non sono reintegrati rapidamente, si può instaurare un'insufficienza renale (da ipovolemia), shock e morte, quest'ultima soprattutto in pazienti anziani e cardiopatici.
- 3) **Fase silente:** in seconda, terza giornata, si ha un miglioramento del quadro gastroenterico, ma comincia a evidenziarsi il danno a carico del fegato.
- 4) **Fase epato-renale:** i danni a carico di questi organi sono determinati dalla quantità di fungo ingerito e dallo stato generale del paziente.

Il danno epatico può evolvere rapidamente verso un'insufficienza epatica acuta (, Grafico 2, Grafico 3) con ipoglicemia, ittero ingravescente, alterazione della coagulazione, coma epatico, insufficienza renale e shock.

- 5) **Evoluzione:** nelle intossicazioni meno severe, dopo circa 5-6 giorni dall'ingestione di funghi, si ha una progressiva guarigione e la funzionalità epatica rientra nella norma entro circa 30 giorni.

Grafico 2. Andamento delle transaminasi

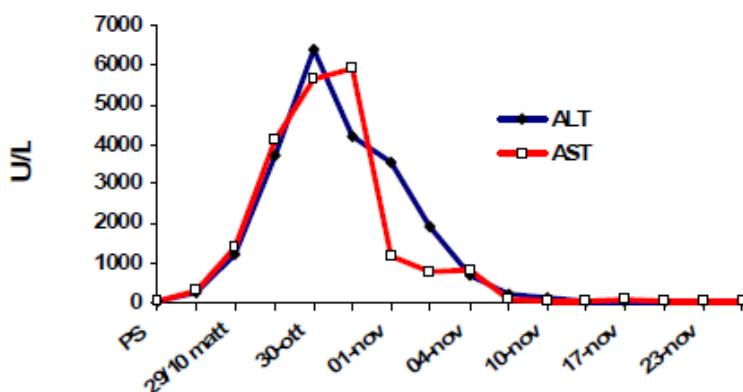
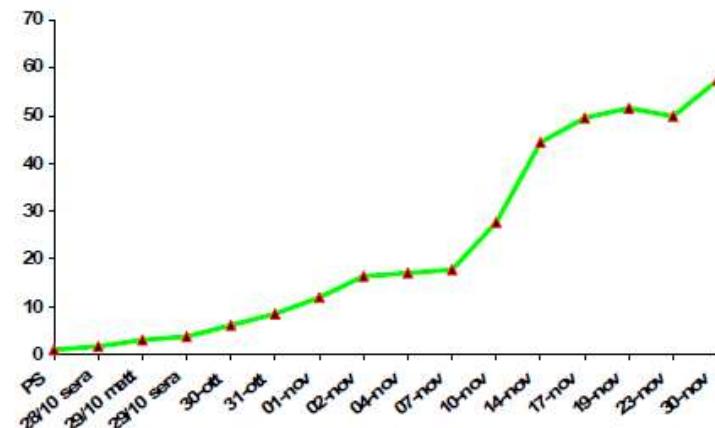


Grafico 3. Andamento della bilirubina espressa in mg/dl

Nelle intossicazioni più severe, entro 4-5 giorni dall'intossicazione, se non compaiono iniziali segni di ripresa, come la stabilità della coagulazione accompagnata da una riduzione delle transaminasi, si può avere un'evoluzione sfavorevole, con progressivo peggioramento del quadro clinico (coma epatico, ipoglicemia), che può portare il paziente al trapianto di fegato o al decesso.

Criteri di elevato sospetto per intossicazione da amatoxine

1. Consumo di funghi non controllati
2. Sindrome gastroenterica insorta dopo almeno 6 ore dall'ingestione e non associabile a eziologia infettiva (virale, tossica) o chirurgica
3. Danno epatico secondario a gastroenterite, inteso come shift di uno o entrambi i parametri: TP (INR) con valori superiori a 1.10 e transaminasi > del 50% del limite superiore alla norma.

Indagini diagnostiche

1. Amanitina urinaria: le urine, anche pochi cc, vanno raccolte prima dell'inizio dell'iperidratazione, per evitare l'eccessiva diluizione dell'amanitina
2. Controllo micologico su residui cotti, crudi e scarti di pulizia dei funghi ingeriti e anche su campioni biologici, come vomito, aspirato gastrico e feci.

La presenza dei primi due criteri di sospetta intossicazione da amatoxine impone la necessità di intervenire immediatamente e iniziare contemporaneamente sia la terapia sia le opportune indagini micologiche e di laboratorio.

È preferibile iniziare la terapia come per le intossicazioni da amatoxine, nell'attesa delle conferme o smentite laboratoristiche, dato che l'unico reale salvavita è la precoce iperidratazione e dato che i risultati di laboratorio possono richiedere tempi anche lunghi.

Diagnosi di certezza

La diagnosi di certezza può anche essere posta quando, oltre al quadro clinico gastroenterico iniziale, si ha una positività dell'esame micologico correttamente eseguito su campioni di residui cotti, crudi e su eventuali scarti di pulitura. Inoltre, la presenza di spore nei liquidi biologici, come vomito, aspirato gastrico e feci, è un'ulteriore conferma di intossicazione falloidea.

Su campioni freschi o essiccati può essere effettuato un esame macroscopico e, per determinare la presenza di amanitina, si usa il **test di Meixner**, che si basa sulla reazione acido-catalizzata delle amatoxine a contatto con la lignina: la minima quantità di amatoxine determinabile con questo test è di circa 0,2 mg.

Il riscontro di valori elevati di amanitina urinaria permette di formulare diagnosi di certezza di intossicazione da funghi contenenti amatoxine.

Il dosaggio dell'amanitina urinaria deve essere fatto su campioni di urine prelevati entro 48 ore dall'ingestione e prima dell'inizio dell'iperidratazione, affinché la presenza/assenza di amatoxine nelle urine sia attendibile.

Esistono diversi metodi per il dosaggio delle amatossine: HPLC [High-Performance Liquid Chromatography], HPTLC [High-Performance Thin-Layer Chromatography] e RIA [Radioimmunoassay]; di questi, il metodo più usato è stato il RIA, che ha un limite di sensibilità di 0,25 ng/ml nelle urine.

Il metodo ELISA [Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay] è stato adottato negli ultimi anni per la sua maggiore durata nel tempo della sua marcatura, e, in teoria, per l'alta specificità, per cui anche valori intorno a 1 ng/ml dovrebbero essere considerati indici di positività. In realtà, si sono avuti dei risultati falsamente positivi in più di un'occasione che la stessa ditta produttrice non ha saputo giustificare, perciò ha consigliato di considerare positivo il range di concentrazione di amatossina nelle urine tra 10 e 100 ng/ml: tutti i risultati sotto questa soglia sono considerati dubbi o non attendibili.

Il valore numerico dell'amanitina urinaria non è indice prognostico, infatti è dipendente dal tempo intercorso tra l'ingestione e il prelievo dell'urina: si sono avuti decessi con valori intorno a 20-30 ng/ml e *restituzio ad integrum* con valori maggiori di 400 ng/ml, pertanto più precoce è il dosaggio maggiore è il valore dosato.

Se non ci fossero residui utili per un corretto esame micologico o mancassero strutture atte a eseguirlo, in assenza di un laboratorio che dosi l'amanitina urinaria, s'impone l'inizio della terapia il più precocemente possibile in tutti i casi di sospetta intossicazione da *Amanita phalloides*.

È prudente mettere in atto le manovre di decontaminazione (lavanda gastrica, carbone vegetale attivato a dosaggio ripetuto) e la terapia infusionale per reintegrare le perdite idroelettrolitiche, indispensabili per la salute del paziente.

È di fondamentale importanza la collaborazione tra medico, tossicologo, micologo e laboratorista per dirimere eventuali dubbi sulla diagnosi: in questo modo è più facile impostare una terapia mirata, riducendo i tempi dell'ospedalizzazione.

A tal proposito è indispensabile che il medico raccolga tutte le informazioni possibili sulla provenienza dei funghi quali: dopo quanto tempo sono comparsi i sintomi, il numero dei commensali, se sintomatici o no e, soprattutto, se sono avanzati residui cotti o crudi per l'esame micologico.

Terapia

Nell'intossicazione da amatoxine la terapia si basa essenzialmente sulla lavanda gastrica, sulla somministrazione di carbone vegetale attivato e sul ripristino delle perdite di acqua e sali verificatesi per i numerosi episodi di vomito e diarrea: il reale salvavita per questi pazienti è la precoce e corretta impostazione terapeutica.

Al momento, non è disponibile alcun trattamento antidotico di cui è dimostrata l'efficacia con studi clinici controllati.

La prognosi dipende dalla tempestività della terapia e dalle condizioni basali del paziente.

Decontaminazione

La terapia di decontaminazione gastrica si basa essenzialmente sulla rimozione del tossico e sulla somministrazione di sostanze adsorbenti per ridurre l'assorbimento e il ricircolo delle amatoxine.

L'eliminazione con lavanda gastrica dei residui fungini, anche quelli microscopici, è utile anche dopo 24 ore dall'ingestione, sia perché possono essere ancora presenti frammenti indigesti, sia per contrastare l'emesi, difficilmente trattabile con terapia farmacologica, di solito inefficace oltre che controproducente; il vomito può essere ulteriormente controllato dal sondino nasogastrico in aspirazione continua.

Occorre ricordare che il vomito, come la diarrea, è un meccanismo di difesa dell'organismo e persiste sino a che sono presenti tracce di tossine.

Il carbone vegetale attivato, somministrato a dosi ripetute [1gr/Kg die], agisce legandosi alle amatoxine e ne impedisce l'assorbimento, oltre a bloccarne il ricircolo enteroepatico ed è poi eliminato con le feci.

Quando è presente vomito incoercibile, dopo la somministrazione del carbone per permettere ad almeno una parte di carbone di passare oltre il piloro ed evitarne la perdita di efficacia, si chiude per 20-30 minuti il sondino nasogastrico, quindi si riapre e si mette a caduta o in aspirazione.

La somministrazione del solfato di magnesio è sconsigliata in caso di numerosi episodi diarreici negli anziani e nei bambini, in quanto aumenterebbe la disidratazione.

Iperidratazione

L'iperidratazione o diuresi forzata ha l'obiettivo di ripristinare la volemia a livello splanchnico, migliorando la perfusione epatica e renale; nelle prime 48 ore, inoltre, l'aumento della diuresi accelera l'eliminazione renale delle amatoxine. Data la breve presenza in circolo delle ematoxine, non è utilizzabile la dialisi.

Per la diuresi forzata nell'adulto, si infonde 1 litro ogni 10 Kg di peso, più le perdite dovute al vomito e alla diarrea; nel bambino si programma 1,5-2 volte il fabbisogno idrico giornaliero, più il reintegro delle perdite, fino a raggiungere e mantenere (con il carico idrico) un *output* urinario di 3-6 ml/Kg/ora.

Si consiglia il posizionamento di un catetere venoso centrale (CVC) nell'adulto per il monitoraggio della pressione venosa centrale, soprattutto in pazienti con patologie cardiovascolari; il catetere venoso centrale è necessario nel bambino solo in caso di disidratazione severa, shock e importante contrazione della diuresi (<1 ml/Kg/ora).

L'uso del diuretico (furosemide) è previsto se, in presenza di B.I. positivo, la diuresi rimane minore di 3ml/Kg/ora con riscontro di segni clinici di sovraccarico idrico; mentre se la diuresi è minore di 3-6 ml/kg/ora, ma B.I. negativo si deve aumentare il carico idrico fino a ottenere un *output* urinario ottimale, garanzia di un'adeguata reidratazione.

L'iperidratazione, di solito, si effettua fino a 72-96 ore dall'ingestione, con progressiva riduzione dell'apporto dei liquidi dalla quarta o quinta giornata; in questo lasso di tempo, se l'infusione di liquidi è stata adeguata, si raggiunge una buona volemia, per cui si può passare a un'idratazione di mantenimento.

È utile monitorare la pressione venosa centrale per adeguare l'infusione alle necessità del circolo del paziente.

Se compare insufficienza renale acuta, dopo il reintegro delle perdite gastroenteriche, consultare un nefrologo per eventuale emodialisi a sostegno della funzione renale.

Somministrare sostituti plasmatici

Se il TP è in progressivo calo, è utile una valutazione ematologica per screening della coagulazione e terapia sostitutiva con Vitamina K e plasma fresco o congelato, per compensare il deficit dei fattori della coagulazione.

Se il TP è minore del 10%, difficilmente correggibile nonostante la terapia e/o associato a encefalopatia, bisognerà valutare la possibilità di trapianto di fegato, con allerta per la ricerca del donatore (Rengstorff DS- 2003).

Terapia antidotica

Nonostante la progressiva riduzione dei tassi di mortalità registrata nel corso degli ultimi 20 anni, la percentuale di decessi conseguenti a intossicazione da funghi contenenti amatossine si è mantenuta elevata, infatti in letteratura è su valori compresi tra 10 e 60% dei casi trattati.

Numerose sostanze sono state usate – per alcune scuole lo sono tuttora – con valenza di antidoto nei confronti delle amatossine, tuttavia non è al momento disponibile alcun trattamento antidotico di cui sia stata dimostrata l'efficacia con studi clinici controllati. Tra queste sostanze, la penicillina e la silimarina avrebbero vari meccanismi di azione tra cui l'inibizione dell'*uptake* delle amatossine da parte dell'epatocita, peraltro non confermata ma anzi smentita per la penicillina da alcuni studi in modelli animali. Tuttavia, dato il lungo periodo di latenza tra ingestione di funghi e comparsa di sintomi, l'inizio di tale terapia è comunque tardivo e quindi non modifica la naturale evoluzione dell'intossicazione, in quanto le tossine sono state già captate dalla cellula epatica.

L'efficacia di queste molecole è comunque difficile da stabilire, sia per la mancanza di studi clinici controllati, sia perché, nell'uomo, fanno parte di schemi di trattamento multifarmacologico, pertanto risulta difficile valutarne la reale efficacia terapeutica.

Anche l'*N*-acetilcisteina (NAC), farmaco di scelta nelle intossicazioni da paracetamolo, è stato usato come antidoto nelle intossicazioni da amatossine per prevenire il danno epatico, così come avviene per il paracetamolo.

Il razionale di tale impiego si basa sulla capacità di incrementare il contenuto di glutatione intracellulare, in particolare nella forma ridotta, agendo con meccanismo indiretto come "scavenger" di radicali liberi, metaboliti fortemente reattivi e dotati di azione ossidante e citolesiva.

Secondo alcuni studi, la NAC avrebbe la capacità di migliorare l'ossigenazione tissutale in pazienti affetti da epatite fulminante, sia tossica sia virale, in quanto potenzia l'azione vasodilatatrice esercitata da fattori di origine endoteliale sul microcircolo.

Questa seconda ipotesi terapeutica avrebbe un'azione di supporto del danno epatico acuto pienamente sviluppatisi, ma tale ipotetica azione protettiva non è stata dimostrata. Non vi sono elementi probanti l'efficacia della NAC rispetto alle consuete terapie di supporto e sintomatiche, né il suo reale beneficio sull'evoluzione naturale dell'intossicazione; di fatto mancano studi controllo che ne possano avvalorare il suo utilizzo come antidoto nelle intossicazioni da amatossine.

Il Centro Antiveleni di Milano in queste intossicazioni ha abbandonato l'uso della NAC da oltre 10 anni e, in linea con la comunità scientifica internazionale, impronta il trattamento sulla diuresi forzata, oltre che sulla decontaminazione. Si è giunti a questo tipo di impostazione terapeutica a seguito di uno studio multicentrico che ha paragonato l'efficacia del trattamento su due campioni di pazienti, il primo con NAC e diuresi forzata e il secondo con sola diuresi forzata.

L'analisi statistica effettuata su questi campioni di pazienti ha dimostrato, tramite il test t di Student, che non ci sono differenze significative tra i due campioni per quanto riguarda la gravità del decorso clinico e il tasso di mortalità e di trapianti di fegato effettuati.

I risultati di questo studio hanno dimostrato che la sopravvivenza è dipendente dalla precocità dell'inizio del trattamento, da una corretta impostazione della diuresi forzata oltre che, ovviamente, dalle condizioni cliniche di base del paziente intossicato.

Gli sporadici studi sull'uomo, effettuati per dimostrare l'efficacia di questa o quella sostanza come antidoto, oltre a risultare di difficile interpretazione in relazione all'impiego costante di terapie poli farmacologiche, non possiedono le caratteristiche di uno studio clinico controllato.

Vi è, in conclusione, una generale concordanza nel ritenere che, al momento attuale, la terapia delle intossicazioni da funghi contenenti amatossine si basi essenzialmente sulle terapie di decontaminazione dello stomaco (lavanda gastrica, carbone) e sulla correzione dello stato di disidratazione.

Monitoraggio clinico

Il monitoraggio clinico comprende: esami ematochimici, stato di coscienza, respiro e circolo.

Dall'ingresso in Pronto Soccorso, è necessario monitorare ogni 12 ore: glicemia, transaminasi, TP (INR), PTT, azotemia, creatinina, quadro elettrolitico, Ht, CPK; ogni 24 ore bilirubina, calcemia, magnesiemia, pH venoso, B.E. venoso e, se possibile, fattore V, utile per eventuale allerta per il trapianto di fegato.

I valori di transaminasi e di bilirubina all'ingresso in Pronto Soccorso forniscono un utile parametro di prognosi: quanto più è grave il danno epatico, già al momento dell'ingresso in ospedale, tanto più sarà complicato l'andamento clinico e la ripresa del paziente.

Elevati valori di transaminasi e bilirubina all'ingresso spesso presuppongono l'arrivo tardivo del paziente, magari dopo molte ore/giorni dall'ingestione, con conseguente ritardo dell'inizio della terapia decontaminante e idratante.

Gli unici parametri che condizionano la prognosi sono: la precocità dell'intervento terapeutico, la precocità e l'entità di aumento delle transaminasi e della bilirubina, mentre il tempo di protrombina si è visto avere un significato soprattutto diagnostico, in quanto un suo abbassamento precoce, sebbene indichi un danno epatico, non influenza necessariamente l'evoluzione dell'intossicazione.

Per la dimissibilità del paziente, è utilizzata l'assoluta stabilità del TP; se il paziente è dimesso con transaminasi modestamente mosse, si consigliano controlli ambulatoriali delle stesse fino al rientro nei valori normali e una dieta per epatopatici.

Trapianto e tecniche sostitutive

Il trapianto di fegato consente di sostituire un organo irrimediabilmente malato con uno sano; nella maggior parte dei trapianti si usa un fegato intero da cadavere, specialmente nel caso di pazienti adulti.

Il numero di organi disponibili è molto basso rispetto alle necessità, e anche per questo si sono sviluppate le tecniche di trapianto di porzioni ridotte di fegato (*split liver*), in cui un fegato viene diviso e consente di ottenere due organi, trapiantabili solitamente in un ricevente adulto e in un bambino, da un unico donatore cadavere.

Sempre in questo campo si può oggi effettuare il trapianto da un donatore vivente, il fegato, infatti, si rigenera, ed è quindi possibile l'esprianto parziale da un donatore vivente, che prevede il prelievo e il trapianto del lobo epatico destro.

Nell'insufficienza epatica acuta da amatoxine, è difficile stabilire la prognosi e il tempo per reperire un donatore compatibile è spesso insufficiente, ma se un fegato può essere reperito rapidamente, il trapianto può salvare pazienti con insufficienza epatica acuta fulminante, anche dopo l'insorgenza di un coma epatico.

In generale i tassi di sopravvivenza, a un anno dal trapianto di fegato, sono saliti dal 30 all'80-85%, secondo le condizioni preoperatorie dei pazienti.

Il trapianto epatico è l'ultima speranza di risoluzione del quadro clinico nelle epatiti acute, ma la scarsità degli organi disponibili, la necessità di guadagnare tempo nell'attesa che un organo sia disponibile o la speranza di una risoluzione del quadro clinico supportando la funzione del fegato residuo permettendone la rigenerazione, ha portato allo sviluppo di strumenti in grado di sostituire sia le funzioni biosintetiche sia quelle depuratrici del fegato (strumenti bioartificiali), oppure sostituire la sola funzione depuratrice epatica (strumenti artificiali).

L'insufficienza epatica, nella variante acuta da amatoxine, è una condizione potenzialmente reversibile e quindi adatta a quelle tecniche di supporto che consentano una ripresa funzionale spontanea del fegato nell'attesa di un organo da trapiantare nelle condizioni d'irreversibilità.

Al momento i sistemi di supporto della funzione epatica sono rappresentati da strumenti biologici e da strumenti di depurazione extra corporea: i primi sostituiscono tutte le funzioni del fegato sano e sono composti da cellule epatiche di origine suina (BAL, bioartificial liver device), oppure umana (ELAD, *Extracorporeal Liver Assist Device*), inserite in particolari bioreattori (Allen, 2001; Strain, 2002).

Gli strumenti di depurazione extra corporea, invece, hanno l'obiettivo di sostituire la sola funzione detossificante del fegato, attraverso particolari membrane e adsorbenti; un esempio di questa tecnica è il MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System).

Il MARS è una metodica di dialisi extracorporea, simile all'emodialisi ed è efficace nel rimuovere le sostanze tossiche, sia legate all'albumina, sia libere nel plasma; il MARS ha anche mostrato un miglioramento sui neuromoroni circolanti e sulla produzione dei radicali liberi (Jalan, 2004), sull'eliminazione della bile, sulla funzione renale, sull'accumulo dell'ammonio e sull'encefalopatia (Sen 2003).

Il trattamento con la metodica MARS, rimuovendo le sostanze tossiche che l'organo non è più in grado di eliminare e che peggiorano sia la funzionalità epatica, sia quella di altri organi, è in grado di interrompere un circolo vizioso consentendo la ripresa del fegato, laddove, ovviamente, l'organo, opportunamente supportato dal trattamento, sia in grado di effettuare tale ripresa.

Un'altra indicazione del MARS è la sindrome epatorenale che si presenta nei casi gravi di intossicazione falloidea, oltre che in altre patologie: alcuni studi hanno evidenziato l'efficacia della metodica dialitica MARS in questo contesto clinico, dato che la sola emodialisi convenzionale non è efficace nel contesto di una patologia che interessa sia il fegato sia il rene.

Queste metodiche non sono facilmente attuabili, poiché occorrono centri specializzati in trapianti e non sempre si riesce a ottenere il risultato atteso: un paziente di 84 anni, segnalato al CAV di Milano, in coma epatico da *Amanita phalloides*, è deceduto nonostante si sia tentato di supportare la funzione del fegato con la tecnica MARS.

Sindrome orellanica

La sindrome orellanica è determinata dai funghi della specie *Cortinarius orellanus* e *C. speciosissimus* presenti su tutto l'arco alpino e spesso confusi con il chiodino.

Principi attivi

La tossina presente nel *Cortinarius orellanus* è l'**orellanina**, molecola con struttura bipiridinica, cristallina, inodore, incolore, termostabile, citotossica e inattivata dai raggi ultravioletti che la trasformano in **orellina**, composto non tossico.

La dose tossica letale nel topo è stata stimata in 8,3 mg/Kg, mentre nell'uomo è di 40-50 g di fungo fresco (Valli 2002), ma sono sufficienti quantità anche minori per dare problemi renali.

Alcuni autori distinguono tre tipi di cortinarina: la A, la B e la C che avrebbero una struttura simile alle amatossine ma un meccanismo di azione diverso; la cortinarina B sembrerebbe essere la più tossica dopo la metabolizzazione a livello epatico.



Figura 33. *Cortinarius orellanus* Fr. [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]

Meccanismo d'azione

La tossina ha un meccanismo d'azione non ancora perfettamente conosciuto; sembra essere intracellulare e mediato dall'attivazione del citocromo P450.

Da studi condotti sull'animale, si è visto che l'orellanina non è dosabile nelle urine dopo 24 ore dalla somministrazione, e ciò fa pensare che la tossina sia assorbita lentamente a livello del tubulo renale rimanendo quindi a lungo in circolo.

Si ipotizza anche che l'orellanina sia metabolizzata a livello epatico e che, solo in un secondo tempo, si depositerebbe a livello renale determinando un danno tale da portare alla tubulonecrosi irreversibile, per fibrosi dell'interstizio e quindi dei tubuli renali. Secondo Moser, la patogenesi del danno renale è spiegabile con la quasi completa (90%) inibizione della fosfatasi alcalina, da parte dell'orellanina, che, interrompendo la produzione di adenosina trifosfato (ATP), indispensabile per il metabolismo cellulare, conduce alla necrosi le cellule dei tubuli renali.

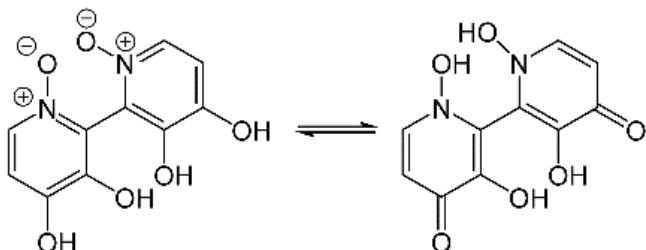


Figura 34. Orellanina¹⁰

Secondo altri autori (Bouget *et al.*, 1990) è ipotizzato un legame dell'orellanina con le proteine plasmatiche, dopo l'assorbimento intestinale, e solo una piccola quantità viene dismessa a livello renale, dove si accumula nelle cellule tubulari.

Il lento accumulo aumenta fino a che alla tubulopatia si aggiunge un danno ischemico a livello del glomerulo, dimostrato con il microscopio elettronico, con manifesta insufficienza renale.

Molte altre ipotesi sono state proposte per spiegare il meccanismo tossicologico dell'orellanina, ma a tuttora nessuna di queste sembra essere predominante.

¹⁰ Fonte: <https://it.wikipedia.org/wiki/Orellanina>

Più fattori potrebbero concorrere, tra cui una risposta individuale, probabilmente legata anche alla dose di tossina ingerita e fattori che contribuirebbero con la rigenerazione delle cellule tubulari e con il ripristino della loro funzione.

Clinica

L'intossicazione da *Cortinarius* può non presentare manifestazioni gastroenteriche, ma già dopo 36 ore (a volte con intervalli di giorni o settimane) compaiono sintomi aspecifici come dolori muscolari, addominali, sensazione di gusto metallico, che possono essere sottovalutati dal paziente e regredire in pochi giorni.

Dopo alcuni giorni (fino a 15-17) compaiono sintomi specifici: sete intensa, cefalea, brividi senza rialzo della temperatura, anoressia, seguiti inizialmente da poliuria (aumento della quantità di urina) e poi da oliguria e anuria (riduzione/assenza di urina); l'evoluzione verso un'insufficienza renale, spesso irreversibile, si verifica nel 70% dei casi.

L'esame istologico dimostra un quadro di nefrite interstiziale con necrosi tubulare diffusa, ostruzione tubolare da materiale necrotico, edema interstiziale, alterazione glomerulari ischemiche con disintegrazione dei microvilli dell'orletto a spazzola e tendenza alla fibrosi interstiziale (Valli *et al.* 2002).

Diagnosi

Il riconoscimento morfobotanico è in pratica impossibile, data l'assenza di materiale da esaminare visto che i pazienti arrivano all'osservazione medica dopo più di 3 giorni; quando possibile, il test di Pöder al cloruro ferrico, eseguito sui residui fungini, conferma la presenza di orellanina.

Terapia

Per questo tipo di intossicazione l'unica terapia a disposizione è la diuresi forzata e la dialisi di supporto durante il periodo di sofferenza renale; tecniche di depurazione combinata come l'emoperfusione su colonna di carbone e l'emodialisi non hanno dimostrato miglioramenti sull'evoluzione della patologia, così come l'uso proposto di ciclofosfamide e cortisone.

Negli anni passati la mortalità era stimata intorno al 15%, ma attualmente con le metodiche dialitiche e l'eventuale trapianto di rene si ha una buona sopravvivenza, nei casi in cui l'insufficienza renale sia irreversibile.

Caso clinico

Un paziente maschio di 44 anni si è presentato in Pronto Soccorso per la comparsa di nausea e vomito, dopo circa un'ora dall'ingestione di un misto di funghi trifolati raccolti da lui.

Il medico del P.S. ha contattato il CAV di Milano che ha dato indicazioni sulla decontaminazione con lavanda gastrica e carbone vegetale attivato, come da protocollo; poi ha consigliato l'invio sia dei residui freschi, che il paziente aveva portato con sé, sia di campioni di materiale fungino provenienti da vomito e aspirato gastrico.

La decontaminazione ha rapidamente risolto la sintomatologia, perciò il paziente ha chiesto di essere dimesso.



Figura 35. *Cortinarius speciosissimus* Kühner & Romagn. (Sinonimo: *Cortinarius rubellus* Cooke) [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]

All'esame micologico, è stata evidenziata la presenza di *Entoloma* sp., di 2 specie fungine riconosciute come non velenose e di spore di *Cortinarius orellanus*, con positività della reazione al cloruro ferrico di Pöder.

Il paziente è stato rintracciato con molta fatica e, dopo circa 6 ore dall'ingestione, è arrivato al CAV di Milano, dove gli è stata ripetuta la lavanda gastrica e la somministrazione di carbone vegetale con purgante salino.

Data la nota tossicità renale e ipotizzando una possibile eliminazione dell'orellanina con il carico idrico, è stata iniziata una diuresi forzata (1 litro/10 Kg) e il paziente è stato inviato al reparto di nefrologia.

Il giorno successivo il nefrologo ha eseguito una seduta di dialisi, ipotizzando la possibile dializzabilità della tossina, e ha proseguito con l'iperidratazione; tuttavia, dopo 6 giorni è comparsa l'alterazione della funzionalità renale, con aumento progressivo della creatinina e dell'azotemia.

A sostegno della funzione renale, il paziente è stato sottoposto a diverse sedute dialitiche senza miglioramento e dopo circa 3 mesi è stato necessario un trapianto renale.

Questo caso di intossicazione orellanica in cui è stata effettuata una precocissima terapia, rispetto alla consuetudine in cui i pazienti arrivano all'osservazione medica con un ritardo in media dai 3 ai 15 giorni, dimostra che l'evoluzione verso l'insufficienza renale è indipendente da qualunque terapia al momento attuabile.

Sindrome gyromitrica

La *Gyromitra esculenta*, la *Gyromitra gigas* e altri funghi appartenenti al genere *Gyromitra* sono responsabili di un'intossicazione che può manifestarsi con sintomi molto severi; il meccanismo di azione non è perfettamente conosciuto e probabilmente è legato a un'ipersensibilità individuale, ma soprattutto alla quantità di fungo ingerito e alle ripetute somministrazioni.

Sono segnalate ingestioni di *Gyromitra*, sia cotta sia cruda, senza danni di sorta in alcune popolazioni (per esempio nell'ovest degli Stati Uniti è considerata commestibile): tali popolazioni la consumano con regolarità, soprattutto per il gusto prelibato del fungo; ovviamente la tolleranza etnica per una tossina fungina non esclude la tossicità e la pericolosità dell'intossicazione per tutti gli altri soggetti.



Figura 36. *Gyromitra esculenta* (Pers.) Fr. [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]

Principi attivi

I funghi appartenenti al genere *Gyromitra* contengono una tossina relativamente termolabile, volatile a temperatura ambiente, di natura aldeidica denominata **gyromitrina** [N-methyl-N-formyl-N-acetyl-hydrazone], costituita da acetaldeide, metilidrazina e acido formico.

Viene idrolizzata in N-formil-N-metil idrazina e dà luogo alla N-metil idrazina (**MMH**) ed è quest'ultima molecola la responsabile del quadro clinico.

La concentrazione della gyromitrina varia a seconda del luogo e della stagione di raccolta e della bollitura: eliminando l'acqua di cottura, si elimina anche la tossina rendendone meno pericolosa l'ingestione, ma il ripetuto consumo determina un fenomeno di accumulo della tossina che può, comunque, determinare intossicazione.

Test analitici hanno dimostrato che la concentrazione di gyromitrina nel fungo fresco è di 0,12-0,16 g per 100 ed è sufficiente anche la sola inalazione per determinare un'intossicazione anche mortale; nell'uomo è considerata letale una quantità di monometilidrazina (**MMH**) da 10 a 50 mg/Kg di peso.

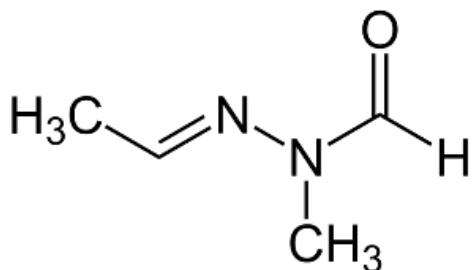


Figura 37. Gyromitrina¹¹

Soprattutto negli Stati Uniti è riportata una mortalità dal 14,5 al 34,5%; al CAV di Milano, negli ultimi 15 anni, è stato segnalato un solo caso, con manifestazioni gastrointestinali dopo l'ingestione di 1 Kg di fungo: questo paziente ha sviluppato modesti segni neurologici ma non emolisi.

¹¹ Fonte: <https://it.wikipedia.org/wiki/Gyromitrina>

Meccanismo d'azione

La gyromitrina è metabolizzata per idrolisi, a moderate temperature di cottura o in ambiente acido come nello stomaco, in monometilidrazina (MMH), un antagonista della piridossina (vit. B6).

È una tossina irritante a livello gastrointestinale, ma soprattutto emolitica, hepatotossica e nefrotossica e determina effetti sul Sistema Nervoso Centrale; non è chiaro se tutti questi effetti siano primari o secondari all'emolisi.

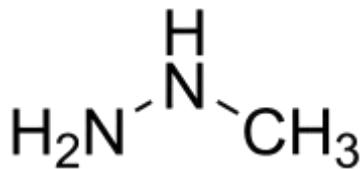


Figura 38. Monometilidrazina¹²

Il meccanismo d'azione sul globulo rosso non è perfettamente conosciuto, infatti l'emolisi può essere il risultato sia di un'azione diretta, sia di un'azione immuno-mediata: quest'ultima ipotesi prende credito in quanto il danno è più grave dopo una seconda ingestione.

L'intossicazione di monometilidrazina determina, a livello neurologico, dei sintomi clinici simili a quelli dell'intossicazione da isoniazide (farmaco per la tubercolosi).

Questi agenti inibiscono la produzione di acido gamma amminobutirrico (GABA) nel cervello, interferiscono con l'azione della piridossina (vitamina B6) e la mancanza dell'effetto inibitorio del GABA è responsabile delle convulsioni (Curry *et al.*, 1994).

Clinica

Dopo 6-48 ore dall'ingestione di *Gyromitra esculenta* i pazienti presentano vomito, diarrea, vertigini, affaticamento e contratture muscolari: di solito, questi disturbi sono di modesta entità, ma possono evolvere verso il delirio, il coma e le convulsioni.

La gyromitrina determina emolisi dei globuli rossi con formazione di metaemoglobina, i cui pigmenti vengono escreti con l'urina, e secondaria anemia.

Ingestioni abbondanti di *Gyromitra* determinano sia danno epatico citolitico, che si manifesta, nei casi più gravi, con degenerazione e necrosi della cellula epatica fino al coma epatico, sia danno renale.

Il danno renale, che può arrivare sino all'anuria (mancanza di urina), molto probabilmente non è determinato direttamente dalla gyromitrina, ma potrebbe essere secondario all'accumulo dei prodotti di degradazione dovuti all'emolisi.

¹² Fonte: <https://it.wikipedia.org/wiki/Monometilidrazina>

La volatilità della gyromitrina può essere responsabile d'intossicazioni per inalazione, sia in individui che lavoravano nelle industrie dove sono essicate le *Gyromitra*, soprattutto se non sono utilizzati mezzi di protezione, sia durante la cottura (Pysalo, 1976); in questi casi e in rapporto al tempo di esposizione, le manifestazioni cliniche sono prevalentemente irritative respiratorie, accompagnate da alterazioni neurologiche di modesta entità. Esperimenti sull'animale hanno dimostrato che l'idrazina e la metilidrazina hanno un effetto cancerogeno, tuttavia non ci sono dimostrazioni valide che ne confermino la cancerogenicità nell'uomo.



Figura 39. *Gyromitra gigas* (Krombh.) Cooke [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]

Terapia

Il trattamento è di supporto e richiede, in caso di metaemoglobinemia, la somministrazione di un **antidoto** (blu di metilene) insieme alle trasfusioni di sangue.

In presenza di convulsione è, invece, utilizzata la vitamina B6 (piridossina) come antidoto: questa terapia si basa sulla teoria che la N-metil idrazina (MMH) inibisce la sintesi del neurotrasmettitore inibitore GABA, agendo su una tappa piridossina-dipendente con conseguente deplezione della vitamina B6.

La dose suggerita è 25 mg/Kg endovenosa in 15 - 30 minuti; possono essere somministrate dosi ripetute fino a un massimo di 15 - 20 grammi al giorno.

5. LE NUOVE SINDROMI

Negli ultimi anni sono state descritte particolari manifestazioni cliniche, definite "nuove sindromi", legate all'ingestione di specie fungine che fino a ora non avevano attirato l'attenzione degli studiosi; per alcune di queste sindromi non sono ancora stati chiariti con certezza gli aspetti tassonomici e tossicologici.

Queste nuove sindromi, anche se non molto diffuse, sono state classificate in rapporto al sintomo predominante o al fungo responsabile in: sindrome nefrotossica, sindrome abdominolitica, sindrome acromelalgica e sindrome da *Pleurocybella porrigens*.

Sindrome nefrotossica da *Amanita proxima* e *Amanita smithiana*



Figura 40. *Amanita proxima* Dumée [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]

Nel Nord America sono state descritte numerose intossicazioni a partire dal 1992 (Tulloss & Lindgren- 1992), con alterazioni neurologiche, gastriche ma soprattutto renali, riconducibili all'ingestione di *Amanita smithiana* e di *Amanita solitaria* (Warden CR et al., 1998); mentre, nel 1994 in Francia e nel 2004 in Italia, è stata riscontrata un'insufficienza renale comparsa dopo 24 ore dall'ingestione di *Amanita proxima* e aminoalifatica, scambiate per la varietà *ovoidea*.

Le intossicazioni in America sono state determinate dalla confusione dell'*Amanita smithiana* con il *Tricholoma magnivelare*, sebbene la prima, rispetto a questo ultimo, abbia un gambo più lungo e affusolato e non presenti il suo caratteristico odore.

Principi attivi

Le tossine presenti in queste specie di funghi non sono perfettamente conosciute: sicuramente contengono, in concentrazioni non elevate, acido ibotenico e muscimolo responsabili delle manifestazioni di tipo neurologico.

Sono state identificate, tramite cromatografia, le tossine presenti nelle specie fungine *smithiane*, responsabili del danno renale. Queste sono: la norleucina allenica (*aminohexadienoic acid*) [Chilton, 1973] e la chlorocrotiligicina [Pelizzari & Rohrmoser, 1994; Leathem *et al.* 1997], mentre le tossine responsabili del quadro neurologico sono l'acido ibotenico e il muscimolo.

Per l'*Amanita proxima*, data la similitudine del danno renale, si ipotizza la presenza di tossine simili alla norleucina e alla chlorocrotiligicina, anche se al momento non sono state ancora isolate.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione non è tuttora noto; il danno a carico delle cellule renali, con necrosi tubulare, non è paragonabile a quello determinato dall'orellanina, sia per il tempo intercorso tra l'ingestione e la comparsa dei sintomi, sia per la gravità del danno stesso, che nel caso dell'*Amanita smithiana* e *proxima* è reversibile.

Un'ulteriore dimostrazione che tra le tossine della *smithiana* non c'è orellanina è data dall'assenza di inibizione della fosfatasi alcalina (l'orellanina la inibisce al 90%) [Moser M., 1999].

La dose tossica necessaria a determinare manifestazioni cliniche varia secondo la concentrazione delle tossine: sono state descritte intossicazioni per l'ingestione di un largo cappello e di due piccoli esemplari di *Amanita smithiana*.

Quadro clinico

Dopo circa 30 minuti e fino a 12 ore dall'ingestione di *A. smithiana* e *A. proxima*, compaiono nausea, vomito, diarrea e dolori addominali di severa gravità e della durata di alcuni giorni.

Con la sola *A. smithiana* possono comparire fenomeni neurologici come ansia, vertigini e alterazioni visive, accompagnate da profusa sudorazione e prurito.

A distanza di circa 4-6 giorni, per entrambe le specie, si manifesta un'insufficienza renale grave con progressiva riduzione della produzione di urina e aumento della creatinina e dell'azotemia [De Haro L., 1998]; il danno renale può essere così importante da richiedere un supporto dialitico.

Entro circa 5-6 giorni dalla comparsa, si ha una ripresa graduale e completa della funzionalità renale; infatti, non sono stati segnalati casi che siano stati sottoposti a trapianto di rene.

I pazienti che sviluppano danno renale possono presentare anche acidosi metabolica e aumento del potassio, responsabile, quest'ultimo, di alterazioni cardiache, che richiedono una monitorizzazione elettrocardiografica [ECG].

Il danno epatico si manifesta con aumento degli enzimi di necrosi [AST, ALT e LDH] e, di solito, regredisce nel giro di pochi giorni.

Trattamento

Oltre alle manovre di decontaminazione ([lavanda gastrica e carbone vegetale attivato]), può essere necessario riequilibrare le perdite di sali e acqua, verificatisi con il vomito e la diarrea, e aumentare l'infusione di liquidi per via endovenosa, allo scopo di proteggere la funzione renale; quando s'instaura l'insufficienza renale, potrebbero essere indispensabili più sedute di dialisi.

Le alterazioni cardiache e l'acidosi metabolica possono richiedere un trattamento specifico di tipo rianimatorio e queste ultime possono condizionare la prognosi, soprattutto nei pazienti anziani.

Sindrome acromelalgica (o eritromelalgica)

In medicina è nota una sindrome denominata acromelalgica o eritromelalgica, descritta per la prima volta da S. Weir Mitchell nel 1878 e caratterizzata da vasodilatazione parossistica con dolore urente, aumento della temperatura cutanea e arrossamento dei piedi e delle mani scatenato da temperature ambientali comprese tra 29 e 32°C, la cui causa eziologica primaria è sconosciuta.

Nel 1996, in una valle della Savoia, le stesse manifestazioni cliniche sono comparse in 5 pazienti dopo l'ingestione di funghi, presumibilmente appartenenti alla specie degli *Agaricus* o alla *Lepista inversa* [Saviuc PF *et al.*, 2001].

La revisione della letteratura ha permesso di verificare la presenza di sintomi analoghi, descritti in Giappone nel 1987, attribuiti alla *Clitocybe acromelalga* Ichimura [Nakamura, 1987]; inoltre, nella stessa valle, nel 1979, sono stati descritti altri 2 casi con la stessa sintomatologia.



Figura 41. *Clitocybe acromelalga* Ichimura (Sinonimo: *Paralepistopsis acromelalga* [Ichimura] Vizzini) [Foto: E. Nagasawa]

In seguito, è stata ritenuta responsabile di questa sindrome la *Clitocybe amoenolens* oppure *C. acromelaga*, descritta inizialmente in Marocco e ritrovata anche nella valle francese, oltre che in Abruzzo dove ha, probabilmente, determinato l'intossicazione in 7 pazienti nel 2002.

Principi attivi

Da *Clitocybe acromelalga* sono stati isolati degli acidi acromelici [A-E] (acido N-[gamma-aminobutyryl]-L-glutammico) [Konno K, *et al.* 1988], ma anche nella *Clitocybe amoenolens* è possibile rilevare e misurare la concentrazione dell'acido acromelico A, con un sistema combinato di cromatografia liquida e spettrometria di massa, molto sensibile [Bessard *et al.* 2004].

Gli acidi acromelici, idrosolubili e termostabili, strutturalmente simili all'acido kainico e domoico [neuromediatori eccitatori fisiologici], sarebbero responsabili dell'iperemia e della reazione infiammatoria alle estremità.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione non è perfettamente conosciuto; data la somiglianza strutturale con gli acidi kainico e domoico, si ipotizza che gli acidi acromelici agiscano come questi sui recettori glutammici.

La manifestazione dell'intossicazione acromelalgica è solo periferica, quindi si pensa che gli acidi acromelici non passino la barriera ematoencefalica ed esplichino la propria azione solo sulle terminazioni nervose della pelle, con un danno elettivo a carico delle vie della sensibilità (fibre poco o non mielinizzate del sistema nervoso autonomo).

L'esame istopatologico della pelle ha rilevato l'infiltrazione mononucleare perivascolare, con edema cutaneo senza vasculite [Diaz, 2005; Saviuc *et al.* 2001].

Studi sul ratto, dopo ingestione di polvere di *C. amoenolens* [da 1 a 25 volte la dose che aveva determinato una severa sintomatologia nell'uomo], hanno dimostrato, nei 2 ratti che hanno ricevuto la dose maggiore, perdita di peso corporeo, lesioni cutanee, alterazioni motorie ed eritema delle zampe; all'esame microscopico è stata evidenziata una degenerazione neuronale del nervo sciatico [Saviuc *et al.*, 2003].

Non ci sono studi che confermano la mancanza delle tossine acromelalgiche nel latte materno, ma un bimbo di 4 mesi, allattato da madre sintomatica, non ha apparentemente sviluppato nessun sintomo.

Quadro clinico

Le manifestazioni cliniche, senza fenomeni gastrointestinali, compaiono dopo circa 24 ore, ma anche dopo giorni, dall'ingestione di *Clitocybe amoenolens* e sono caratterizzate dalla presenza di parestesie, edema con modesta cianosi alle estremità, dolore notturno di tipo urente parossistico, insomnia e astenia che durano da 8 giorni a 3 - 5 settimane.

Tre mesi dopo l'ingestione, l'elettromiografia ha rilevato una polineuropatia con danno sensoriale e motorio, principalmente dei nervi surali.

Trattamento

Il quadro clinico è mitigato dall'immersione delle parti dolorose nell'**acqua fredda**; si può impedire o interrompere l'attacco con il riposo a letto e il sollevamento degli arti, mentre è scarsa la risposta ai classici antinfiammatori e dolorifici.

Nell'eritromelalgia primaria, l'aspirina [650 mg 1-4 volte/die] può produrre una rapida e prolungata remissione dei sintomi e lo stesso effetto si ha nella sindrome acromelalgica.

È solitamente utile evitare i fattori che causano vasodilatazione, mentre un effetto benefico può essere prodotto dai vasocostrittori (per es. efedrina, propranololo o derivati della segale cornuta); l'uso di clomipramina, 75 mg/die e derivati morfinici sono stati di qualche utilità per il controllo del dolore.

I pazienti recuperano, solitamente senza sequele, entro 8 giorni - 5 mesi, verificato in follow-up a 3 anni di distanza dall'evento.

Data l'assenza di sintomi precoci, la decontaminazione è inefficace, perciò la terapia si basa solo sui farmaci sintomatici.

Sindrome rabdomiolitica

La rabdomiolisi è una condizione caratterizzata da necrosi delle cellule del muscolo scheletrico e successivo rilascio dei contenuti dello stesso in circolo (CK, creatinina, potassio, acido urico, mioglobina, calcio e fosfato) (Poels PJ, 1993).

Si parla di rabdomiolisi, per definizione internazionale, quando è presente un'elevazione delle CPK (*Creatine Phospho Kinase*) sieriche di almeno 5 volte i valori di base (30 - 200 U.I./l).

La maggior parte dei casi di rabdomiolisi avviene in soggetti sani in seguito a esercizio fisico eccessivo, danno muscolare da schiacciamento, infezioni batteriche e virali, o a causa di terapia farmacologica (statine, anticoagulanti, alte dosi di salicilati, alcuni anestetici ecc.) o droghe come la cocaina e le amfetamine.

La creatinfosfochinasi è un enzima endocellulare contenuto prevalentemente nel tessuto muscolare scheletrico e cardiaco e in minor quantità nel tessuto cerebrale (CPK-BB di origine cerebrale, CPK-MB di origine cardiaca e CPK-MM di origine muscolare) e svolge un ruolo fondamentale nelle funzioni energetiche cellulari.

La mioglobina è una proteina contenuta nelle cellule muscolari (miociti) e ha il compito di immagazzinare e trasportare ossigeno e quindi di mantenere la capacità dei muscoli a contrarsi; pertanto, a seguito della necrosi cellulare, viene liberata nel sangue ed eliminata tramite l'emuntorio renale (mioglobinuria). Quando la quantità di mioglobina è molto elevata, può precipitare a livello dei tubuli renali determinando un'insufficienza renale.

Nei casi di rabdomiolisi, le alterazioni patogenetiche non traumatiche di origine tossica si verificano, solitamente, per una lesione diretta della membrana muscolare (sarcolemma) che, aumentando la permeabilità, modifica la concentrazione intracellulare del sodio, richiamando dal comparto extracellulare un'elevata quantità di ioni calcio.

L'ingestione di *Tricholoma equestre* in Francia (Bedry et alt. 2001, Chodorowski *et al.* 2002, Chodorowski *et al.* 2003) e di *Russula subnigricans* in Giappone (Lee *et al.* 2001) è stata associata allo sviluppo di rabdomiolisi.

La distruzione muscolare si è presentata generalmente 24 - 72 ore dopo l'ingestione di abbondanti e ripetuti pasti, da 3 a 6, a base di questi funghi.

Nello studio presentato da Bedry R., 12 soggetti di età compresa tra i 20 e 60 anni, dal 1992 al 2000, hanno presentato una severa rabdomiolisi dopo avere ingerito funghi selvatici; a detta degli autori, nessuno aveva una storia di traumi, altre cause note oppure farmaci ai quali attribuire l'insorgenza di rabdomiolisi.

Tutti i pazienti avevano consumato almeno tre pasti consecutivi, in quantità sconosciuta, di funghi non ben identificati; solo in un secondo tempo, si è ipotizzato come responsabile il *Tricholoma equestre*, ma potrebbe essere stato scambiato con il *Tricholoma auratum*.

È importante rilevare che tutti i casi di avvelenamento segnalati nello studio si sono presentati nella sola regione del sud-ovest della Francia, con quantità di circa 500 gr di

funghi freschi a persona, consumati per almeno tre giorni; tuttavia, non ci sono informazioni su eventuali commensali dei pazienti descritti nello studio.

Non sono stati registrati casi di avvelenamento da *T. equestre* in altre regioni, sia della Francia sia in Italia o America, dove il fungo è largamente consumato, anche se in quantità più modiche.

Principi attivi

Al momento non sono state isolate con certezza le tossine del *Tricholoma equestre* e della *Russula subnigricans* responsabili della rabdomiolisi; sono stati trovati composti acetilenici, steroli, triterpenoidi che, però, non sembrano essere responsabili dei problemi di rabdomiolisi riscontrati in Francia.

Si ipotizza che la tossina sia una citocalasina (citocalasina B), sostanza a effetto rabdomiolitico e prodotta normalmente da alcuni Mixomiceti che possono infestare altri funghi, fra i quali appunto *Tricholoma equestre*.

Di certo, il residuo tossico, qualunque esso sia, è estratto ugualmente bene dall'acqua e dal cloroformio-metanolo [Bedry *et al.*, 2001].

Dalla *Russula subnigricans* Hongo sono state isolate sei tossine (*chlorinated phenyl ethers*), identificate come russufeline A, B, C, D, E e F.

La russufelina A ha dimostrato un'azione citotossica contro varie cellule tumorali solide, mentre la B, C e D contro le cellule leucemiche P38; tuttavia, non è chiaro se queste sostanze siano responsabili della rabdomiolisi [Lee *et al.*, 2001; Takahashi *et al.*, 1993].

Meccanismo d'azione

Non è chiaro in che modo agisca la tossina e se effettivamente la sostanza responsabile della rabdomiolisi sia una componente fungina; è stato condotto un esperimento su topi per confermare l'associazione fra ingestione del *T. equestre* e lo sviluppo della rabdomiolisi.

In tale studio di dose-risposta sono stati usati 500 gr di *T. equestre* congelato, macinato e miscelato con 200 ml di acqua distillata, in seguito è stato liofilizzato ottenendo 60 gr di polvere; sono stati poi preparati dalla polvere degli estratti con acqua fredda (1.35 gr da 5 gr), con acqua bollita (1.65 gr da 5 gr) e con cloroformio-metanolo (1.3 gr da 10 gr).

Gli estratti sono stati somministrati alle cavie tramite sonda gastrica e i risultati ottenuti hanno indicato che tutti i topi trattati hanno presentato livelli elevati delle CPK nel siero, oltre a un aumento della frequenza respiratoria (tachipnea), attività motoria ridotta e diarrea occasionale.

Al microscopio elettronico è stata dimostrata una disorganizzazione strutturale delle fibre muscolari, che ne confermerebbe la lesione.

Per esperienza del CAV di Milano, anche con l'*Armillaria mellea* si sono avuti aumenti significativi e in più persone delle CPK, in una singola stagione; inoltre, sperimentalmente su cavie, sono state ottenute risposte simili anche con il *Boletus edulis*.

In base a queste evidenze è stato ipotizzato che anche altri funghi commestibili, e non solo il *Tricholoma*, possano determinare rabdomiolisi; per verificare quest'ipotesi sono state somministrate a 86 topi diverse specie di funghi spontanei commestibili.

Sono stati somministrati, mescolati con la dieta normale del roditore, per 5 giorni a una quantità di 3, 6 o 9 g/kg, funghi commestibili appartenenti a vari generi, quali *Russula* spp, *Cantharellus cibarius*, *Albatrellus ovinus* e *Leccinum versipelle*.

Le CPK plasmatiche sono aumentate con tutte le specie fungine studiate, ma solo con la somministrazione di 9 g/kg di funghi; è stato dimostrato istologicamente che le cavie non hanno avuto alterazioni epatiche o muscolari.

I risultati ottenuti dimostrano che la rabdomiolisi non è specifica del *Tricholoma equestre*, ma probabilmente rappresenta una risposta aspecifica, che, per manifestarsi, necessita sia di un'ipersensibilità individuale, sia di un'elevata quantità di fungo ingerito (Nieminen P., 2006)

Quadro clinico

I sintomi clinici della rabdomiolisi variano notevolmente, soprattutto in base alle cause che possono provocarla; di solito compaiono sintomi generali quali astenia, malessere, febbre, tachicardia e nausea.

Sintomi più specifici sono: dolore muscolare, debolezza, tensione e contratture, urine rosso scuro o "a lavatura di carne", fenomeno dovuto all'escrezione della mioglobina, con successiva alterazione renale, soprattutto se è presente disidratazione.

Le tre principali conseguenze della rabdomiolisi, dal punto di vista clinico, sono: insufficienza renale acuta, arresto cardiaco o aritmie, dovute a iperkaliemia (aumento del potassio) e ipocalcemia (diminuzione del calcio), sindrome localizzata, determinata dal rigonfiamento muscolare con conseguente compressione dei nervi e dei vasi sanguigni.

I soggetti descritti da Bedry hanno presentato tutti i segni classici della rabdomiolisi, 24-72 ore dopo il loro ultimo pasto a base di funghi: affaticamento, mialgie, nausea, emissione di urine scure e, in otto pazienti, sudorazione profusa, per un'ingestione di 100-300 grammi di *T. equestre*.

Questi segni sono stati accompagnati da eritema facciale (arrossamento al volto), ipotensione, tachicardia, acidosi metabolica, insufficienza respiratoria e aumento degli enzimi di necrosi epatica (AST/ALT).

Tre di questi pazienti, che avevano mangiato almeno 3 pasti successivi, sono deceduti in seguito a complicanze sorte per la rabdomiolisi; hanno avuto ipertermia (temperatura maggiore di 42°C), segni di lesioni miocardiche, comprese aritmie e collasso cardiovascolare, insufficienza renale, aumento del potassio e riduzione del calcio plasmatici.

I livelli della CPK in questi tre pazienti hanno raggiunto valori da 138.900 a 632.000 U/L; l'autopsia ha dimostrato, in un paziente, lesioni del miocardio e, in un altro, lesioni renali (Bedry et al., 2001).

Un'ingestione di 300 - 400 grammi di *Tricholoma equestre*, in un bambino di 5 anni, ha provocato coma, insufficienza respiratoria acuta con cianosi, debolezza e contratture muscolari [Chodorowski *et al.*, 2003].

Trattamento

Nella rabdomiolisi, oltre alle terapie di supporto delle funzioni vitali, il trattamento si basa essenzialmente sulla correzione della disidratazione, con l'infusione di notevoli quantità di liquidi, necessari anche per salvaguardare il rene.

L'infusione di liquidi bilanciati per evitare squilibri elettrolitici, nella quantità di 1 litro/10 Kg di peso, è necessaria per aiutare il rene a eliminare la mioglobina proveniente dalla distruzione muscolare, infatti, se quest'ultima si deposita nei tubuli renali, può causare o esacerbare l'insufficienza renale.

Per far partire la diuresi è usato come diuretico il mannitololo (10 g/L), che migliora la perfusione renale, mentre il bicarbonato è utilizzato per alcalinizzare le urine e aumentare la solubilità della mioglobina, soprattutto in presenza di un aumento del potassio che va attentamente monitorato, per prevenire le alterazioni cardiache.

Una buona diuresi forzata, in soggetti con una rabdomiolisi di entità contenuta, è sufficiente a ripristinare un normale valore di CPK e di funzionalità renale; quando il danno muscolare è massivo, è necessario intervenire con la dialisi e, di solito, poche sedute sono sufficienti per una *restitutio ad integrum*.

Complicazioni pericolose per la vita sono l'iperkaliemia (aumento del potassio) e l'insufficienza renale acuta, quindi è molto importante che la loro correzione sia effettuata tempestivamente, per prevenire esiti fatali.

Encefalopatia da *Pleurocybella porrigens*

Nell'autunno del 2004 sono stati segnalati in Giappone casi di encefalopatia in 32 soggetti affetti da insufficienza renale cronica in terapia dialitica, riconducibile al consumo di *Pleurocybella porrigens* (sugihiratake), considerato una squisitezza dai giapponesi, che ne consumano quantità rilevanti [Kuroki Y, 2004].

Dopo circa 2-3 settimane dal consumo del fungo, i pazienti hanno presentato alterazioni neurologiche di gravità diversa da parestesie, alterazioni della coscienza con convulsioni ed edema cerebrale fino al decesso in 9 casi. Nelle ultime casistiche i casi segnalati sono saliti a 50 e il numero dei pazienti deceduti a 15.

Principi attivi e meccanismo d'azione

La tossina specifica responsabile di questa sindrome non è stata ancora identificata, così come non si sa su che basi agisca; si ipotizza che, data la presenza di insufficienza renale cronica, la tossina non sia correttamente eliminata e per un fenomeno di accumulo scateni le problematiche neurologiche.

Per verificare il rapporto fra i casi di encefalopatia e la *Pleurocybella porrigens*, sono state eseguite delle analisi, usando UPLC/ToF-MS, nei funghi probabilmente tossici, raccolti nella zona dove si è verificata l'intossicazione, confrontate con funghi probabilmente sicuri, raccolti in zone indenni dall'intossicazione.

L'analisi ha rilevato differenze metaboliche fra il fungo tossico e quello sicuro e la presenza di 9 metaboliti che potrebbero essere responsabili della tossicità del fungo; 6 dei 9 metaboliti sono identificati come analoghi della vitamina D e sono contenuti nella gamma di mg/10 g di fungo secco.

La dose di vitamina D (calcitriolo), prescritta per un adulto con la malattia cronica renale, è fra 0.5 - 1.0 µg al giorno e, data la presenza di sostanze simili alla vitamina D nella *Pleurocybella porrigens*, tali pazienti potrebbero ingerirne una quantità maggiore. Non sono ancora chiari gli effetti degli analoghi della vitamina D per spiegare l'encefalopatia: gli analoghi della vitamina D dosati si comportano o come gli agonisti della vitamina D, e sarebbero responsabili dell'encefalopatia acuta da ipercalcemia e/o di iperammoniemia, oppure funzionerebbero da antagonisti della stessa vitamina, il che determinerebbe ipocalcemia acuta [Sasaki H, 2006].

Gli agonisti della vitamina D aumentano l'assorbimento del calcio dall'intestino e in molti pazienti uremici cronici in trattamento dialitico, le alterazioni da ipercalcemia si determinano perché i pazienti, per l'insufficienza renale in atto, non possono espellere abbastanza calcio, che quindi si accumula.

L'encefalopatia è stata dimostrata in pazienti uremici che hanno assunto una quantità superiore a quella consigliata di vitamina D; la terapia con corticosteroidi accelera l'escrezione del calcio con miglioramento del quadro neurologico.

Gli antagonisti della vitamina D potrebbero causare ipocalcemia acuta, inibendo l'ormone paratiroideo (PTH), che accelera il rilascio del calcio dall'osso; la carenza sia di PTH sia

della vitamina D possono condurre all'ipocalcemia e, infatti, 15 pazienti hanno avuto contratture muscolari e spasmi tetaniformi tipici dell'ipocalcemia.

Recenti studi (Gonmori K e Akiyama H 2006) hanno determinato, usando HPLC con rilevazione fluorometrica, la presenza di sostanze cianogene, cianuro e tiocianato (HCN) nelle *Pleurocybella* raccolte nelle zone endemiche dell'encefalopatia.

La concentrazione di HCN nei funghi varia da 0.9 µg/g a 66.1 µg/g; tuttavia, questi livelli sembrano troppo bassi perché siano la causa dell'encefalopatia per avvelenamento da HCN contenuto nei funghi; probabilmente un ruolo importante lo gioca l'influenza dell'insufficienza renale, in quanto la difficoltà di eliminazione può aumentare la tossicità di HCN.

Ovviamente queste ipotesi non sono state ancora dimostrate e richiedono ulteriori studi sia per individuare altre sostanze non ancora identificate, oltre ai derivati vitaminici e cianogeni, sia per riprodurre, su modelli animali, l'encefalopatia da *Pleurocybella porrigens*.

Quadro clinico

In settembre e in ottobre del 2004 in Giappone, il consumo di *Pleurocybella porrigens* in 32 pazienti, affetti da insufficienza renale cronica, la maggior parte dei quali in terapia dialitica, ha provocato la comparsa di sintomi neurologici: ogni paziente aveva consumato pasti con questo fungo 2-3 settimane dall'inizio dei sintomi neurologici.

I sintomi iniziali erano astenia, lievi tremori, parestesie e disorientamento; dopo 3 - 8 giorni dall'inizio, sono diventate evidenti le lesioni nella zona della corteccia cerebrale.

Le manifestazioni cliniche erano rappresentate in 30 pazienti da alterazioni della coscienza (93.8%), in 25 da convulsioni (78.1%), in 15 da mioclonie (46.9%), in 10 da alterazione nell'articolazione della parola (disartria) (31.3%), in 8 da barcollamento (ataxia) (25%), in 7 da paresi o paralisi (21.9%), in 2 da parestesia (6.3%) e in 9 pazienti da morte, soprattutto determinata da insufficienza respiratoria e danni cerebrali (27.2%).

In 10 casi studiati, 3 pazienti sono morti a 13, 14 e 29 giorni dall'inizio della sintomatologia, gli altri 7 si sono ripresi, ma soltanto 3 con recupero completo, mentre i rimanenti hanno mostrato esiti e durata diversi.

Entro l'inizio di novembre, da 8 prefetture nel Giappone, i casi di encefalopatia da *Pleurocybella porrigens* segnalati sono saliti a 46 e i morti a 14.

Sembra essere indispensabile, perché l'encefalopatia si sviluppi, la condizione di insufficienza renale cronica in trattamento dialitico, e un'ingestione eccessiva di funghi.

Trattamento

La terapia, al momento, è di supporto delle funzioni vitali e sintomatica; inoltre, nelle fasi iniziali la somministrazione di corticosteroidi ha migliorato la performance neurologica.

Sindrome di Szechwan

La sindrome di Szechwan è stata descritta per la prima volta nel 1980 dall'ematologo Hammerschmidt D.E, in un articolo comparso sul New England, in cui descriveva la correlazione, da lui verificata, tra il consumo di un fungo cinese, l'*Auricularia polytricha* largamente usato da questa etnia, e la comparsa di alterazioni ematologiche di tipo emorragico.

Gli esami effettuati sul sangue di questi pazienti rilevarono un'alterata aggregazione delle piastrine, momento fondamentale del processo della coagulazione, con il risultato che la coagulazione avveniva molto più lentamente, determinando le petecchie e le epistassi che avevano incuriosito l'ematologo americano.

Questa sindrome, nota anche come porpora di Szechwan, ha preso il nome dalla regione cinese di Sse-Tch'ouan, Szechwan in inglese, dove l'*Auricularia polytricha*, ma anche l'*Auricularia auricula-judae*, è largamente coltivata e utilizzata per la preparazione del piatto tradizionale Ma-po dou-fu, costituito da legumi, fave o fagioli, carne di maiale, oltre che dai funghi citati e altre spezie.



Figura 42. *Auricularia auricula-judae* (Bull.) Quél. [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]

Questi funghi, di colore marrone che tende al rosso, hanno la forma simile a quella di un orecchio tirato verso l'alto e hanno una consistenza gelatinosa; sono venduti essiccati e, nonostante siano quasi privi di sapore, sono molto apprezzati dalle popolazioni asiatiche sia per la leggera croccantezza, che persiste anche dopo cotti, ma soprattutto per le proprietà medicinali, compresa quella anticoagulante.

Il contemporaneo utilizzo per questa minestra sia di *Auricularia polytricha* sia di *Auricularia auricula-judae*, ha indotto alcuni autori ad attribuire a quest'ultima la responsabilità della sindrome; di fatto, gli studi di Hammerschmidt sono stati condotti solo sull'*A. polytricha*.

Tuttavia, sembra probabile che le due specie, molto simili tra loro, abbiano gli stessi effetti sulla coagulazione, anche se al momento non esistono dati scientifici certi che confermino quest'ipotesi.

Principi attivi e meccanismo d'azione

I funghi come l'*Auricularia* producono molti diversi polisaccaridi e nel fungo essiccato sono presenti proteine (14,4%), grassi (1,2%), carboidrati (65,4%), fibre (4,2%) e minerali (5,4%).

I minerali presenti sono per il 35% potassio, per il 18% calcio, per il 6% sodio, per il 6,6% magnesio, per il 7,9% fosforo e per il 9,7% silicio.

I principi attivi responsabili della sindrome emorragica non sono stati ancora isolati con certezza; secondo alcuni autori (Makheja e Bailey, 1981), entrerebbe in gioco l'**adenosina** (Adenina 9-Beta-D-Ribofuranosyl) e le modifiche dell'AMP ciclico.

L'adenosina è un inibitore competitivo dell'aggregazione piastrinica ed è presente, con gli stessi effetti antitrombotici, oltre che nell'*Auricularia polytricha*, anche nella cipolla e nell'aglio; invece, secondo Benjamin (1995) i fattori sarebbero altri e non ancora specificati.

Ovviamente, l'azione sulla coagulazione è condizionata dalla quantità di alimento introdotto con la dieta e, nel caso della *polytricha*, solo l'ingestione ripetuta ed eccessiva può determinare alterazioni sul sangue con segni clinici evidenti; di fatto, però nella popolazione cinese, che ne fa largo consumo, non sono poi così frequenti.

Oltre al relativo valore culinario, l'*A. auricula-judae*, insieme all'*A. polytricha*, ha proprietà medicinali significative ed è usato da migliaia di anni in Cina; Gerard J. ne fa menzione nella sua opera "The Herbal" del 1633, per il trattamento di svariate patologie come le emorroidi, l'ipertensione e l'arteriosclerosi, dolori da traumi, tetano, dissenteria, dolori addominali, disturbi all'apparato genitale femminile (menorrhagia, leucorrea) e disordini gastrici.

Anche in Europa nel 1800 (secondo la teoria popolare che le piante e i funghi che assomigliano a parti del corpo hanno poteri terapeutici per quella parte del corpo stesso), l'*Auricularia* bollita con birra, latte o aceto è stata usata, data la somiglianza con il fungo, per trattare i malanni di gola e orecchio; la sua relativa consistenza gelatinosa rimandava all'occhio, per cui l'*Auricularia* è stata usata anche nel trattamento di tutte le patologie che riguardavano questo organo.

Nel campo della micoterapia, l'interesse medicinale è oggi legato alla presenza di diversi polisaccaridi attivi come i glucani eteropolisaccaridi e gli acidi eteroglicani: questi polisaccaridi sono spesso usati per stimolare il sistema immunitario o, in alcuni casi, per stimolare la produzione di interferone e interleuchine che antagonizzano la proliferazione delle cellule tumorali con azione antitumorale.

È stato anche scoperto che queste sostanze hanno un'azione cardiovascolare, antivirale, antibatterica, antiparassitaria e riducono il colesterolo.

L'azione anticoagulante o "fluidificante" del sangue migliorerebbe la vascolarizzazione dei vasi sanguigni con problemi di stenosi, prevenendo le trombosi e altre occlusioni vascolari responsabili di infarto miocardico o di ictus.

Il grande vantaggio dell'*Auricularia polytricha* rispetto ai farmaci consisterebbe soprattutto nel fatto che agisce sul collagene dei vasi e questo escluderebbe il pericolo di emorragie interne.

L'uso terapeutico di *Auricularia* per l'abbassamento del colesterolo e dei trigliceridi è basato su studi effettuati in ratti alimentati con una dieta eccessivamente ricca di colesterolo, paragonando due gruppi di soggetti, uno trattato con *Auricularia* e uno non trattato.

Dopo 4 settimane di trattamento, nel gruppo trattato è stata dimostrata una significativa riduzione del colesterolo totale (17%) soprattutto nella frazione LDH, mentre la frazione HDL e il colesterolo epatico non sono state significativamente ridotte. Aumentarono anche gli steroidi neutri nelle feci e gli acidi biliari, rispettivamente del 39% e del 46%, dimostrando una migliore eliminazione dei trigliceridi.

Tuttavia, non si è potuto individuare il meccanismo d'azione.

È importante segnalare che, secondo Duncan (1972), sembra esserci una correlazione tra il consumo di *A. polytricha* e la possibilità di infertilità, per cui ne sconsiglia il consumo in gravidanza e durante l'allattamento, così come in quelli che intendono concepire.

Lo stesso autore segnala, inoltre, il caso di un uomo che, dopo aver consumato oltre 250 grammi di questo fungo, ha sviluppato una dermatite severa dopo esposizione solare; questo dimostra che non si conosce ancora perfettamente l'azione dei principi attivi presenti in questo fungo o i possibili effetti collaterali derivanti da una somministrazione continuata a scopo terapeutico.

Recenti studi effettuati da Chen Chee-jen nel 2004, su volontari trattati con estratti di *Auricularia polytricha* ottenuti mediante tecniche nanotecnologiche, hanno dimostrato una riduzione della circonferenza vita e del peso, l'aiuto contro la stipsi, la cefalea e i disturbi

della menopausa, la scomparsa della gotta, la riduzione della viscosità ematica, la diminuzione della glicemia nei diabetici, dei trigliceridi e del colesterolo.

Gli effetti degli estratti miceliali e dei polisaccaridi extracellulari di *A. polytricha* sono stati studiati anche sulle cellule tumorali (HeLa, MCF, AGS e HepG2) e questi esami hanno dimostrato che gli estratti hanno un'importante azione inibente su queste cellule.

Questi sono dati molto interessanti, ma è necessario effettuare ulteriori studi clinici controllati sull'uomo per avere maggiori certezze sull'applicazione terapeutica.

Trattamento

La sindrome di Szechwan ha, in realtà, un'incidenza molto modesta e spessissimo non è rilevata clinicamente, data la modesta entità delle manifestazioni cliniche; nel caso in cui l'emorragia avesse caratteristiche significative, potrebbe essere utilizzata la vitamina K.

Tabella 4. Tabella riassuntiva di sindromi, latenza, clinica e terapia

Sindromi	Latenza	Clinica	Terapia
Latenza breve < 6 ore			
Sindrome gastroenterica o resinoide (<i>Boletus, Entoloma, Lactarius, Agaricus, Omphalotus, Tricholoma</i>, ecc.)	30 min - 2 ore Durata 24-48 h	Nausea, vomito, dolori addominali, diarrea, alterazioni idroelettrolitiche	Sintomatici, gastrolusi, carbone vegetale, reintegro delle perdite idrosaline
Sindrome neurotossica colinergica o muscarinica (<i>Inocybe, Clitocybe</i> bianche)	30 - 60 min Durata 24-48 h	Nausea, vomito, dolori addominali, sudorazione, lacrimazione, scialorrea, broncorrea, dispnea, bradicardia	Sintomatici, gastrolusi, carbone vegetale. Antidoto: atropina , dose q.b. a ridurre le secrezioni
Sindrome neurotossica anticolinergica o panterinica (<i>Amanita muscaria</i> e <i>Amanita pantherina</i>)	30 min - 2 ore Durata 4-8 h	Vomito, vertigine, euforia, atassia, eccitazione SNC (agitazione psicomotoria, alterazioni visive), depressione SNC (confusione, sopore, convulsioni)	Gastrolusi, carbone vegetale, sedativi (benzodiazepine)
Sindrome psicodisleptica (<i>Psilocybe, Panaeolus, Stropharia</i>)	30 min - 1 ora Durata 6 ore	Allucinazioni, agitazione psicomotoria, alterazioni visive, alterazioni della percezione spazio-temporale, depressione SNC (confusione, sopore)	Gastrolusi, carbone vegetale, sedativi (benzodiazepine)
Sindrome coprinica (<i>Coprinus atramentarius</i>)	2 - 6 ore Durata 24-72 h	Vomito,cefalea, iperemia cutanea, stordimento, palpitazioni, sudorazione, ipotensione	Sintomatici, carbone vegetale
Latenze miste			
Sindrome paxillica o emolitica (<i>Paxillus involutus</i>)	1 - 9 ore Durata giorni	Vomito, diarrea, dolori addominali, ipotensione, anemia emolitica, danno epatico e renale secondario all'anemia	Gastrolusi, carbone vegetale (se ingestione recente), sintomatici, plasma fresco, iperidratazione
Sindrome nefrotossica o smithiana (<i>Agaricus smithiana</i>, <i>Amanita proxima</i>)	30 min - 12 ore Durata 4-6 gg	Nausea, vomito, dolori addominali, diarrea, ansia, vertigini, alterazioni visive, oligo-anuria, insufficienza renale acuta	Gastrolusi, carbone vegetale, sintomatici, iperidratazione, dialisi
Latenze lunghe > 6 ore			
Sindrome falloidea (<i>Agaricus phalloides, Agaricus virosa, Agaricus verna, Galerina autumnalis, Lepiotina</i>)	6 - 24 ore: fase silente 24 - 48 ore: epatite	Nausea, vomito e diarrea profusa, epatite acuta, coagulopatia, insufficienza cerebrale, possibile insufficienza renale acuta	Gastrolusi, carbone vegetale, iperidratazione (1L/10 Kg), terapia di supporto. Eventuale trapianto di fegato
Sindrome orellanica (<i>Cortinarius orellanus, C. speciosissimus</i>)	24-48 ore fase silente	Nausea, vomito e diarrea modesti, danno renale, insufficienza renale cronica	Terapia di supporto, dialisi, trapianto di rene

Sindromi	Latenza	Clinica	Terapia
	3 - 17 gg: insufficienza renale acuta		
Sindrome gyromitriana (<i>Gyromitra esculenta</i> , <i>G. gigas</i>)	6 - 48 ore	Vomito, diarrea, vertigini, contratture muscolari, coma, emolisi, rabdomiolisi e danno epato-renale secondario	Gastrolusi, carbone vegetale, iperidratazione, plasma fresco, terapia di supporto
Sindrome acromelalgica (<i>Clitocybe amoenolens</i> , <i>Clitocybe acromelalga</i>)	> 24 ore	Parestesie, edema, cianosi estremità, astenia, dolore urente notturno, insonnia	Terapia sintomatica
Sindrome rabbdomiolitica (<i>Tricholoma equestre</i> , <i>Russula subnigricans</i>)	24 -72 ore Durata 8 o più giorni	Nausea, astenia, contratture muscolari, urine rosso scuro, insufficienza renale acuta, arresto cardiaco o aritmie	Supporto funzioni vitali, diuresi forzata con bicarbonato di sodio (NAHCO ₃)

6. I PRINCIPI ATTIVI PRESENTI NEI FUNGHI

I funghi contengono diverse sostanze chimiche, conosciute e non, oltre a tossine specifiche che variano a seconda del genere e delle specie considerate (Barbato, 1993).

La presenza di queste tossine determina la comparsa di sintomi e segni clinici caratteristici, che determinano le cosiddette "sindromi fungine".

Il termine "sindrome" deriva dal greco: syn [che vuol dire "insieme"] e drómos [che vuol dire "corsa"] e significa "che agiscono simultaneamente": tale termine racchiude un complesso di sintomi che, caratterizzando un particolare stato morboso, ne rendono possibile la diagnosi.

Nelle intossicazioni da funghi, la presenza di alcuni sintomi caratteristici consente di fare diagnosi, per esempio: l'aumento delle secrezioni corporee come la scialorrea, la broncorrea e la sudorazione orienta per la sindrome muscarinica.

Le sindromi secondarie all'ingestione di funghi si ripetono costantemente con l'ingestione di quella stessa specie fungina, magari con intensità diversa in rapporto alla quantità ingerita.

In tutte le sindromi fungine sono presenti fenomeni gastrointestinali di maggior o minore entità in rapporto alle tossine implicate, ma per alcune specie sono predominanti fenomeni che interessano soprattutto altri apparati, come quello del SNC, SNP ed ematico.

In rapporto al tempo di comparsa e alla prognosi, le sindromi, nelle intossicazioni da funghi, sono divise in sindromi a breve e a lunga latenza: questa suddivisione è prettamente scolastica, in quanto non applicabile alle ingestioni di più specie contemporaneamente.

Di seguito si riportano le tossine in base al genere e/o alla specie considerata.

Amanita phalloides, Amanita verna, Amanita virosa (Galerina autumnalis, Lepiota helveola, Lepiota bruneoincarnata)

Amatossine è un termine generico per indicare un certo numero di octapeptidi biciclici. Ne sono stati identificati 9: α , β , γ , δ amanitina, amnullina, acido amanullinico, proamanullina, amanina e amantidina (Wieland T & Faulstich H, 1978).

L' α amanitina e la β amanitina sono i più attivi e sono presenti, anche se in maniera trascurabile, in molti funghi eduli; l'amanitina è stata isolata dall'*Amanita phalloides* nel 1941 da H.F. Wieland e R. Hallermayer, dell'Università di Monaco.

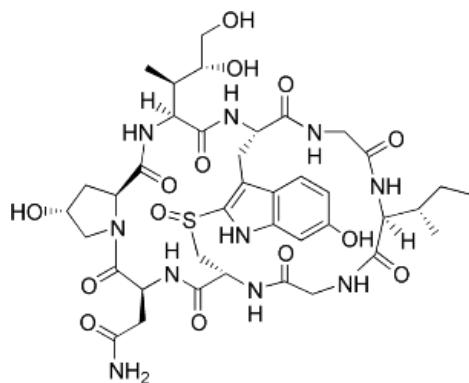


Figura 43. Alfa-amanitina¹³

La concentrazione delle amatossine è variabile secondo il tipo di fungo [e nello stesso fungo tra cappello e gambo] e secondo le condizioni ambientali, ossia tipo di terreno, periodo di raccolta e condizioni atmosferiche.

L'*Amanita phalloides* contiene un'elevata concentrazione di amatossine, stimata dai 2 ai 7,3 mg/g di fungo secco; la concentrazione va da 0,4 a 4,6 nell'*Amanita verna*, da 1,2 a 2,6 nell'*Amanita virosa*, da 0,8 a 1,5 nella *Galerina autumnalis* (Johnson BEC, Preston JF et al. 1976).

La dose letale di amatossine nell'uomo è stata quantificata in 0,1 mg/Kg di peso corporeo: è sufficiente anche un solo cappello di *Amanita phalloides*, pari a circa 20 g, per determinare gravi intossicazioni.

¹³ Fonte: <https://en.wikipedia.org/wiki/Alpha-Amanitin>

Meccanismo di azione

Le amatossine sono termostabili e vengono rapidamente assorbite dal tratto gastrointestinale; inoltre, possono essere rilevate nelle urine già dopo 90-120 minuti dopo l'ingestione [Homann J. 1986], non subiscono alcuna alterazione metabolica nell'organismo umano, persistono in circolo per circa 36 ore dall'ingestione e sono eliminate intatte con l'urina e le feci.

Nel plasma, le amatossine compaiono precocemente e non sono più presenti dopo 48 ore dall'ingestione: dato che l'amanitina non ha alcuna affinità per l'albumina serica, è stata abbandonata la plasmaferesi come tecnica depurativa in caso di intossicazione [Jaeger A. et al. 1993].

Sin dal 1980, studi sperimentali, condotti da L. Fiume, hanno dimostrato che l' α -amanitina determina una disintegrazione dei nucleoli nei nuclei delle cellule epatiche: già dopo un'ora dall'esposizione all' α -amanitina, è persa la maggior parte dell'RNA contenuto nei nucleoli a causa della presenza di un enzima specifico, l'RNA polimerasi II, inibito dalle amanitine [Fiume L, 1980].

L'RNA polimerasi II media la sintesi dell'RNA messaggero durante la trascrizione del codice genetico per la sintesi delle proteine e la sua inibizione porta alla morte cellulare: il blocco dei ponti phospho-diestere spiegherebbe l'assenza di qualsiasi scambio di pirofosfato per tutto il tempo dell'inibizione.

La capacità di inibire un singolo enzima ha proposto l' α -amanitina per gli studi di biologia molecolare [Gong XQ et al. 2004] nella replicazione virale e nel possibile utilizzo come antitumorale.

L'azione tossica, anche sul fegato umano, si manifesta per blocco della sintesi delle proteine, dovuta all'inibizione dell'RNA polimerasi II all'interno del nucleo della cellula, il che interferisce con la trascrizione del DNA in RNA messaggero, con conseguente morte dell'epatocita [Vetter J. 1998].

Per penetrare all'interno dell'epatocita è necessaria la presenza di un recettore sulla membrana cellulare, che è costituito da due proteine (rispettivamente di peso molecolare pari a 48.000 e 54.000 dalton), che costituiscono un sistema sinusoidale di trasporto che facilita il passaggio delle amatossine.

Il danno a carico delle cellule epatiche, dimostrato istologicamente su biopsia, è rappresentato da una necrosi zonale centrolobulare e perivenulare, con accumulo di notevoli quantità di pigmento ceroide nelle cellule di Kupffer circostanti, da stravasi emorragici e da steatosi microvescicolare.

La necrosi zonale rispetta gli epatociti periferici e non altera sostanzialmente l'impalcatura strutturale del lobulo, ciò permette la *restitutio ad integrum*, con ripresa funzionale completa del fegato, nei casi di intossicazione meno severa; invece, nei casi in cui la fase epatitica è irreversibile, gli esiti possono essere il trapianto o il decesso.

Le cellule che soffrono maggiormente sono quelle che hanno un rapido *tournover* e sono a diretto contatto con le amatoxine, ovvero la mucosa intestinale e il fegato; tuttavia, l'azione delle tossine si può esplicare, in teoria, su tutte le cellule, dalle gastriche alle cerebrali (Rascol 1998).



Figura 44. *Amanita verna* (Bull.) Lam. [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]

Amanita muscaria* e *Amanita pantherina

Principi attivi

Le tossine responsabili dell'intossicazione sono i derivati isossazolici: l'acido ibotenico, il muscimolo e il muscazone, che sono presenti sia nell'*Amanita pantherina* sia nell'*Amanita muscaria*, in concentrazioni diverse.

Le tossine responsabili della sindrome anticolinergica, che si sviluppa dopo la loro ingestione, sono soprattutto l'acido ibotenico e il muscimolo, mentre il muscazone non sembrerebbe avere alcun effetto tossico.

Nell'*Amanita muscaria* ci sono anche tracce di muscarina (0,3 mg % grammi di fungo secco), ma la sua scarsa quantità non modifica le caratteristiche anticolinergiche dell'intossicazione.

L'acido ibotenico è un insetticida che attrae e uccide le mosche, da qui il nome di *muscaria* dato all'*Amanita* già dal tredicesimo secolo: una quantità di circa 30-60 mg di acido ibotenico e 6 milligrammi di muscimolo è sufficiente per determinare effetti tossici.

Meccanismo di azione

L'acido ibotenico, simile strutturalmente all'amminoacido eccitatorio acido glutammico, viene in parte eliminato entro 20–90 minuti dall'ingestione, immodificato con le urine, e in parte metabolizzato, tramite un processo di decarbossilazione, in muscimolo, 10 volte più attivo.

È descritta la pratica, molto antica, di bevuta rituale dell'urina di un uomo intossicato col fungo: questo perché i metaboliti dei principi attivi dell'*Amanita muscaria* sono eliminati con l'urina, mantenendone le proprietà neurostimolanti (SAAR M., 1991).

Il meccanismo di azione del muscimolo non è perfettamente conosciuto: da alcuni studi è stata evidenziata un'azione, a livello del sistema nervoso centrale, come agonista dei recettori dell'acido γ -aminobutirrico (GABA), mentre l'acido ibotenico agisce stimolando i recettori dell'acido glutammico; entrambi interagiscono, inoltre, con altri neurotrasmettitori fisiologici, come la serotonina e la dopamina.

Queste tossine (falsi neurotrasmettitori), come anche la muscarina, mimano l'azione dei neurotrasmettitori fisiologici, legandosi ai loro recettori e le interferenze sulla trasmissione neurologica sono responsabili del quadro clinico allucinogeno, accompagnato da fasi di eccitazione e fasi di depressione, con sonnolenza e coma.



Figura 45. *Amanita muscaria* (L.) Lam. [Foto: Ch. Siniscalco - © - Archivio Gruppo Micologico Etruria Meridionale - AMB]

Boletus satanas, *Agaricus xantoderma*, *Tricholoma pardinum*,
Hypholoma fasciculare, *Lactarius torminosus*, *Omphalotus olearius*,
*Entoloma lividum*¹⁴

Principi attivi

Le tossine responsabili della sindrome gastrointestinale sembrano essere numerose e diverse tra loro e non sempre è stato possibile isolarle.

In alcuni funghi sono presenti corpi chetonici, antrachinoni, mentre in altri fenolo, triterpeni, sesquiterpeni o sostanze resinoidi in generale, le quali, pur essendo chimicamente diverse, hanno in comune lo stesso effetto clinico: disturbi a carico dell'apparato digerente.

In recenti studi sono state scoperte nuove molecole, la cui azione tossica non è stata accertata con sicurezza: ad esempio, dal *Boletus satanas* è stata isolata la bolesatina, una glicoproteina che inibirebbe la sintesi proteica a livello ribosomiale, mentre nella *Clitocybe nebularis* sono state recentemente scoperte tracce di una tossina denominata nebularina, un alcaloide con proprietà mutagene molto blande.



Figura 46. *Omphalotus olearius* (DC.) Singer [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]

¹⁴ Solo per citare le specie più rappresentate dal punto di vista statistico

Meccanismo d'azione

Tali tossine possono avere effetti irritanti diretti sull'apparato gastroenterico, determinare alterazioni della flora intestinale o interagire direttamente sui centri bulbari del vomito, ma, di fatto, le modalità fisiopatologiche specifiche della loro azione non sono ancora ben conosciute.



Figura 47. *Entoloma lividum* Quél. (Sin. *Entoloma sinuatum* (Bull.) P. Kumm.) [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]



Figura 48. *Tricholoma pardinum* (Pers.) Quél. [Foto: C. Siniscalco - © - Archivio Gruppo Micologico Etruria Meridionale - AMB]

Clitocybe (soprattutto bianche e di piccola taglia) e *Inocybe* (praticamente tutte); più frequentemente coinvolte *Clitocybe dealbata*, *C. rivulosa*, *C. cerussata* e *Inocybe rimosa*, *I. incarnata*, *I. patouillardii*

Principi attivi

La sindrome muscarinica è causata dalla muscarina, tossina isolata per la prima volta dall'*Amanita muscaria* nel 1869; in alcuni funghi la concentrazione della muscarina è modesta, pari a 0,3 mg per 100 grammi di fungo secco, mentre nei funghi del genere *Clitocybe* e *Inocybe* la concentrazione è di 1 mg per 100 grammi (Lampe, 1986; De Logu *et al.*, 1976).



Figura 49. *Inocybe rimosa* (Bull.) P. Kumm. [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]

La muscarina è un'amminoaldeide incolore, inodore, insapore, termoresistente e solubile in parte in acqua; la DL50 nell'uomo non è stata stabilita con certezza e, secondo alcuni autori, è stimabile tra i 40 e i 180 mg (Benjamin, 1995).

Altri autori suggeriscono una DL50 da 180 a 330 mg, pari a circa 100-150 grammi di fungo fresco (Spoerke & Rumack, 1994).

Per esperienza del CAV di Milano, importanti segni colinergici si possono avere anche per ingestione di circa 10 piccoli esemplari di *Clitocybe* bianche.

Meccanismo d'azione

La muscarina è strutturalmente simile all'acetilcolina (neurotrasmettore fisiologico) e come tale è riconosciuta dai neuroni attraverso i recettori aceticolinici del Sistema Nervoso Periferico, causandone la depolarizzazione.

La muscarina non possiede legame esterasico, quindi non è idrolizzata dalle colinesterasi, perciò la sua azione colinergica è prolungata nel tempo e si risolve, senza antidoto, in 24 ore.

A differenza degli esteri organofosforici, la muscarina non si lega ai recettori nicotinici, pertanto ne deriva l'assenza di alterazioni eccitatorie a carico dei muscoli e la tachicardia; data la sua configurazione quaternaria, non passa la barriera ematoencefalica, pertanto gli effetti clinici sono interamente periferici.

La muscarina è un potente composto colinergico termostabile, per cui anche una prolungata cottura non preserva dall'intossicazione; può essere dosata nei funghi tramite gas-cromatografia, ma questa tecnica non è utilizzabile per la diagnosi, in quanto non è applicabile ai liquidi biologici.



Figura 50. *Inocybe patouillardii* Bres. [Sinonimo: *Inocybe erubescens* A. Blytt] [Foto: C. Lavorato - © - Archivio Gruppo Micologico Sila Greca-AMB]



Figura 51. *Clitocybe dealbata* (Sowerby) P. Kumm. [Foto: GL. Parrettini - © - Archivio Gruppo Micologico Etruria Meridionale - AMB]

Clitocybe amoenolens o *Clitocybe acromelalga*

Principi attivi

Dalla *Clitocybe acromelalga* sono stati isolati gli acidi acromelici [A-E] (acido N-[gamma-aminobutyryl]-L-glutammico) (Konno K, *et al.* 1988); inoltre, anche nella *Clitocybe amoenolens* è possibile rilevare e misurare la concentrazione dell'acido acromelico A, tramite un sistema combinato di cromatografia liquida e spettrometria di massa, molto sensibile (Bessard *et al.*, 2004).

Gli acidi acromelici, idrosolubili e termostabili, strutturalmente simili all'acido kainico e domoico [neuromediatori eccitatori fisiologici], sarebbero responsabili dell'iperemia e della reazione infiammatoria alle estremità.



Figura 52. *Clitocybe amoenolens* Malençon [Sinonimo: *Paralepistopsis amoenolens* (Malençon) Vizzini] [Foto: M. Leonardi - © - Dipartimento di Scienze Ambientali, Università degli Studi di L'Aquila]

Meccanismo di azione

Il meccanismo d'azione non è perfettamente conosciuto, tuttavia si ipotizza che gli acidi acromelici, data la somiglianza strutturale con gli acidi kainico e domoico, agiscano come questi sui recettori glutammici.

La manifestazione dell'intossicazione acromelalgica è solo periferica, quindi si pensa che gli acidi acromelici non passino la barriera ematoencefalica ed esplichino la propria azione solo sulle terminazioni nervose della pelle, con un danno elettivo a carico delle vie della sensibilità [fibre poco o non mielinizzate del sistema nervoso autonomo]. L'esame istopatologico della pelle ha rivelato l'infiltrazione mononucleare periva scolare, con edema cutaneo e senza vasculite [Diaz, 2005; Saviuc *et al.*, 2001].

Studi sul ratto, dopo ingestione di polvere di *C. amoenolens* (da 1 a 25 volte la dose che aveva determinato una severa sintomatologia nell'uomo), hanno dimostrato, nei 2 ratti che hanno ricevuto la dose maggiore: perdita di peso corporeo, lesioni cutanee, alterazioni motorie ed eritema delle zampe; inoltre, all'esame microscopico è stata evidenziata una degenerazione neuronale del nervo sciatico [Saviuc *et al.*, 2003].

Non ci sono studi che confermano la mancanza delle tossine acromelalgiche nel latte materno, ma un bimbo di 4 mesi, allattato da madre sintomatica, non ha apparentemente sviluppato nessun sintomo.

Coprinus atramentarius

Il nome *Coprinus atramentarius* deriva dal greco κòpros = sterco, e dal latino atramentum = liquido nero.



Figura 53. Coprinus atramentarius (Bull.) Fr. [Sin. Coprinopsis atramentaria (Bull.) Redhead, Vilgalys & Moncalvo [Foto: GL. Parrettini - © - Archivio Gruppo Micologico Etruria Meridionale - AMB]

Principi attivi

La coprina [N-(1-hydroxycyclopropyl)-L-glutamina] è un prodotto naturale derivato dal ciclopropanone, presente nel *Coprinus atramentarius*; essa produce un metabolita attivo, l'N5-(1-idrossiciclopropanil)-glutamina, che interagisce con il metabolismo dell'etanolo determinando una "sindrome da acetaldeide" o "antabuse simile", riferendosi alla somiglianza dei disturbi che l'antabuse (disulfiram) determina in associazione con l'alcool. La quantità di coprina è pari a 160 mg/1 kg di funghi freschi.

Meccanismo d'azione

Il metabolita della coprina inibisce, a livello epatico, l'enzima citosolico "alcool deidrogenasi" NAD⁺ dipendente, che è responsabile dell'80-85% della conversione dell'alcool in acetaldeide (Wiseman & Abeles, 1979); quest'ultima, tramite l'aldeide deidrogenasi, è trasformata in acido acetico e, infine, in anidride carbonica e acqua. L'acetaldeide è un composto reattivo e tossico, che contribuisce al danno da etanolo: il suo accumulo è responsabile delle manifestazioni cliniche a carico dell'apparato cardiocircolatorio e neurologico.

Secondo alcuni autori, la coprina inibisce anche la dopamina-βidrossilasi e l'inibizione di tale enzima può essere responsabile della deplezione di catecolamine e dell'ipotensione che si manifesta dopo l'assunzione di alcool (E. Masini, A. Vannacci, 2004).

Sebbene questo meccanismo non sia stato ancora provato, gli effetti tossici della coprina sembrano più il risultato di un alterato *tournover* dei neurotrasmettitori, che dell'inibizione dell'acetaldeide deidrogenasi.

La LD50 di un estratto di *Coprinus atramentarius* per via orale nel topo è stata quantificata in 11.200 mg/kg (RTECS, 2000).

Il disulfiram, utilizzato per combattere l'abuso di alcool, agisce come la coprina, rallentando l'ossidazione dell'acetaldeide ad acido acetico, con conseguente accumulo e prolungamento del malessere.

Cortinarius orellanus* e *Cortinarius speciosissimus

Principi attivi

La tossina presente nel *Cortinarius orellanus* è l'**orellanina**, molecola con struttura bipiridinica, cristallina, inodore, incolore, termostabile, citotossica: essa è inattivata dai raggi ultravioletti, che la trasformano in **orellina**, composto non tossico.

La dose tossica letale nel topo è stata stimata in 8,3 mg/Kg, mentre nell'uomo è di 40-50 g di fungo fresco [Valli, 2002] ma sono sufficienti quantità anche minori per dare problemi renali.

Alcuni autori distinguono tre tipi di cortinarina: la A, la B e la C, che avrebbero una struttura simile alle amatossine ma un meccanismo di azione diverso; la cortinarina B sembrerebbe essere la più tossica dopo la metabolizzazione a livello epatico.

Meccanismo d'azione

La tossina ha un meccanismo d'azione non ancora perfettamente conosciuto; tale meccanismo sembra essere intracellulare e mediato dall'attivazione del citocromo P450.

Da studi condotti sull'animale, si è visto che l'orellanina non è dosabile nelle urine dopo 24 ore dalla somministrazione; ciò fa pensare che la tossina sia assorbita lentamente a livello del tubulo renale rimanendo quindi a lungo in circolo.

Si ipotizza anche che l'orellanina sia metabolizzata a livello epatico e che, solo in un secondo tempo, si depositerebbe a livello renale, determinando un danno tale da portare alla tubulonecrosi irreversibile, per fibrosi dell'interstizio e quindi dei tubuli renali.

Secondo Moser, la patogenesi del danno renale è spiegabile con la quasi completa (90%) inibizione della fosfatasi alcalina da parte dell'orellanina, la quale, interrompendo la produzione di adenosina trifosfato (ATP), indispensabile per il metabolismo cellulare, conduce alla necrosi le cellule dei tubuli renali.

Secondo altri autori (Bouget *et al.*, 1990) ci sarebbe un legame dell'orellanina con le proteine plasmatiche, dopo l'assorbimento intestinale, e solo una piccola quantità verrebbe dismessa a livello renale, dove si accumulerebbe nelle cellule tubulari.

Il lento accumulo aumenta fino a che alla tubulopatia si aggiunge un danno ischemico a livello del glomerulo, dimostrato con il microscopio elettronico, con manifesta insufficienza renale.

Molte altre ipotesi sono state proposte per spiegare il meccanismo tossicologico dell'orellanina, ma tuttora nessuna di queste sembra essere predominante.

Più fattori potrebbero concorrere, tra cui una risposta individuale, probabilmente legata anche alla dose di tossina ingerita e fattori che contribuirebbero alla rigenerazione delle cellule tubulari e al ripristino della loro funzione.

Gyromitra esculenta* e *Gyromitra gigas

Principi attivi

I funghi appartenenti al genere *Gyromitra* contengono una tossina relativamente termolabile, volatile a temperatura ambiente, di natura aldeidica, denominata **gyromitrina** [N-methyl-N-formyl-N-acetyl-hydrazone], costituita da acetaldeide, metilidrazina e acido formico.

Viene idrolizzata in N-formil-N-metilidrazina e dà luogo alla N-metilidrazina [MMH]: è quest'ultima molecola la responsabile del quadro clinico.

La concentrazione della gyromitrina varia secondo il luogo e la stagione di raccolta; la bollitura, con eliminazione dell'acqua di cottura, elimina la tossina, rendendone meno pericolosa l'ingestione, ma il ripetuto consumo determina un fenomeno di accumulo della tossina che può, pertanto, determinare intossicazione.

Test analitici hanno dimostrato che la concentrazione di gyromitrina nel fungo fresco è di 0,12-0,16 g per 100 ed è sufficiente anche la sola inalazione per determinare un'intossicazione anche mortale; nell'uomo una quantità di monometilidrazina [MMH] da 10 a 50 mg/Kg di peso è letale.

Soprattutto negli Stati Uniti, è riportata una mortalità dal 14,5 al 34,5%. Al CAV di Milano, negli ultimi 15 anni, è stato segnalato un solo caso, con manifestazioni gastrointestinali dopo l'ingestione di 1 Kg di fungo: il paziente ha sviluppato modesti segni neurologici ma non emolisi.



Figura 54. *Gyromitra esculenta* (Pers.) Fr. [Foto: GL. Parrettini - © - Archivio Gruppo Micologico Etruria Meridionale - AMB]

Meccanismo d'azione

La gyromitrina è metabolizzata per idrolisi, a moderate temperature di cottura o in ambiente acido come nello stomaco, in monometilidrazina (MMH), un antagonista della piridossina (vit. B6).

È una tossina irritante a livello gastrointestinale, ma soprattutto emolitica, epatotossica, nefrotossica e determina effetti sul Sistema Nervoso Centrale; non è chiaro se tutti questi effetti siano primari o secondari all'emolisi.

Il meccanismo d'azione sul globulo rosso non è perfettamente conosciuto, infatti l'emolisì può essere il risultato sia di un'azione diretta, sia di un'azione immunomediata; quest'ultima ipotesi prende credito in quanto il danno è più grave dopo una seconda ingestione.

L'intossicazione di monometilidrazina determina, a livello neurologico, dei sintomi clinici simili a quelli dell'intossicazione da isoniazide (farmaco per la tubercolosi).

Questi agenti inibiscono la produzione di acido gamma amminobutirrico (GABA) nel cervello, interferiscono con l'azione della piridossina (vitamina B6) e la mancanza dell'effetto inibitorio del GABA è responsabile delle convulsioni [Curry *et al.*, 1994].



Figura 55. Gyromitra gigas (Krombh.) Cooke [Foto: GL. Parrettini - © - Archivio Gruppo Micologico Etruria Meridionale - AMB]

BIBLIOGRAFIA

- Akiyama H., Toida T., Sakai S., Amakura Y., Kondo K., Sugita-Konishi Y. and Maitani T., 2006:** Determination of Cyanide and Thiocyanate in Sugihiatake Mushroom Using HPLC Method with Fluorometric Detection - J. Health Sci., 52 (1): 73-77.
- Allen J. W. and Bhatia Sangeeta N., 2002:** Improving the next generation of bioartificial liver devices. Seminars in Cell and Developmental Biology, Vol. 13: 447 – 454.
- Anonymous, 1997:** Position Statements on Gastrointestinal Decontamination. American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, Clin Toxicol Vol. 35 number 7.
- Assisi F., Della Puppa T., Giarratana T., Manfrè S., Moro P., 2006:** Funghi allucinogeni dall'etnomicologia all'abuso. AMB-Fondazione Centro Studi Micologici, Vicenza [VI]. Pagine di Micologia, 25: 99-108.
- Assisi F., Della Puppa T., Moro P. & Bonacina E., 2002:** Le amanite e le loro tossine. AMB-Fondazione Centro Studi Micologici, Vicenza [VI]. Pagine di Micologia, 17: 7-19.
- Barbato M.P., 1993:** Poisoning from accidental ingestion of mushrooms. The Medical Journal of Australia, 158 (12): 842-847.
- Bedry R., Baudrimont I., Deffieux G., Creppy E. E., Pomies J. P., Ragnaud J. M., Dupon M., Neau D., Gabinski C., De Witte S., Chapalain J. C., Godeau P., Beylot J., 2001:** Wild-mushroom intoxication as a cause of rhabdomyolysis. The New England Journal of Medicine, 345 (11): 798-802.
- Benjamin D. R., 1995:** Mushrooms poisons and panaceas: A handbook for naturalists, mycologists and physicians. Publisher: W. H. Freeman and Company, New York [NY]: 422.
- Bessard J., Saviuc P., Chane-Yene Y., Monnet S., Bessard G., 2004:** Mass spectrometric determination of acromelic acid A from a new poisonous mushroom: Clitocybe amoenaolens. Journal of Chromatography A; 1055 (1-2): 99-107.
- Bessey E.A., 1939:** A case of poisoning with Lepiota morgani. Mycologia, 31: 109-110.
- Blayney D., Rosenkranz E., Zettner A., 1980:** Mushroom poisoning from Chlorophyllum molybdites. The Western Journal of Medicine; 132 (1): 74-77.
- Boni C. B., 2016:** Tesi di Laurea: Test di preferenza alimentare di *Folsomia candida* Willem: confronto tra diverse specie di tartufo. Della dott.ssa Chiara Benedetta Boni presso UNIPR – Dipartimento di Bioscienze, Anno Accademico 2015-2016.
- Bouget J., Bousser J., Pats B., Ramee M.P., Chevet D., Rifle G., Giudicelli C.P., Thomas R., 1990:** Acute renal failure following collective intoxication by *Cortinarius orellanus*. Intensive Care Medicine; 16 (8): 506-510.
- Callot G., Bye P., Raymond M., Fernandez D., Pargney J.C., Parguey-Le Duc A., Janex-Favre M.C., Moussa R., Pages L., 1999:** La truffe, la terre, la vie. Ed. INRA, Paris.
- Chen Chee-Jen, 2004:** Applications of *Auricularia polytricha* studied in Taiwan. Frontiers in Basidiomycota mycology.
- Chilton W.S., Tsou G., De Cato L. Jr., Malone M.H. 1973:** The unsaturated norleucines of *Amanita solitaria*. Chemical and pharmacological studies. Lloydia 36 (2): 169-173.

- Chodorowski Z., Anand J.S., Grass M., 2003:** Acute poisoning with *Tricholoma equestre* of five-year old child. *Przeglad Lekarski*; 60 (4): 309-310.
- Chodorowski Z., Waldman W., Sein Anand J., 2002:** Acute poisoning with *Tricholoma equestre*. *Przeglad Lekarski*; 59 (4-5): 386-387.
- CIRCOLARE 10/SAN/1996:** Prevenzione delle intossicazioni da funghi. Protocollo operativo in caso di intossicazioni da funghi. Regione Lombardia, Italia.
- CIRCOLARE 11/SAN/2001:** Organizzazione e funzioni degli Ispettorati Micologici: protocolli operativi per la prevenzione delle intossicazioni da funghi. Regione Lombardia, Italia.
- Cocchi L., Consiglio G., Gattavecchia E. & Tonelli D., 1993:** I funghi come biosensori di inquinamento radioattivo. Uno studio sulle specie *Cantharellus lutescens* e *Rozites caperatus*. *Annali del Museo Civico di Rovereto*. Supplemento del Volume 8 (1992): 285-291.
- Cocchi L., Vescovi L., 2000:** I funghi come bioindicatori di inquinamento. Atti del Seminario Micologia e Ambiente. Università degli Studi della Tuscia, 17 giugno 2000. Associazione di Studi Micologici Nuova Micologia. Edito da Marcella Pasqualetti, Viterbo (VT): 51-84.
- Cocchi L., Vescovi L., 2006:** Il "fungo di riferimento": un nuovo strumento nella ricerca micologica. AMB-Fondazione Centro Studi Micologici, Vicenza (VI). Pagine di Micologia, 25: 51-66.
- Cocchi L., Vescovi L., Petrini E. L., Petrini O., 2006:** Heavy metals in edible mushrooms in Italy. *Food Chemistry*; 98 (2): 277-284.
- Curry S. C., Agnone F. A., Mills K. C., 1994:** Neurotransmitter principles. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 5th Edition. Edited by Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., Lewin N. A., et al. Appleton & Lange; Norwalk, US-CT: 231-257.
- De Haro L., Jouglard J., Arditti J., David J.M., 1998:** Acute renal insufficiency caused by *Amanita proxima* poisoning: experience of Poison Center of Marseille. *Nephrologie*; 19 (1): 21-24.
- De Logu G., Signore L., Malizia E., 1976:** Sindromi di intossicazioni fungine. *Riv Tossicol. Sper. Clin.*: 6: 205.
- Diaz J. H., 2005:** Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings. *Crit Care Med.*; 33 (2): 427-436.
- Diaz J. H., 2005:** Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings. *Crit Care Med.*; 33: 427-436.
- Duncan E. G., 1972:** Microevolution in *Auricularia polytricha*. *Mycologia*. Published by Taylor & Francis. Vol. 64, No. 2; Abingdon, Oxfordshire (UK): 394-404.
- Eilers F.I., Nelson L.R., 1974:** Characterization and partial purification of the toxin of *Lepiota morganii*. *Toxicon* 12 (6): 557-563.
- Faultisch H., Jahn W., Wieland T., 1980:** Silybin inhibition of amatoxin uptake in the perfused rat liver. *Arzneimittelforschung*; 30 (3): 452-454.
- Fehrenbach T., Cui Y., Faulstich H., Keppler D., 2003:** Characterization of the transport of the bicyclic peptide phalloidin by human hepatic transport proteins. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*; 368 (5). Epub. 2003 Oct. 3: 415-420.
- Fiume L., 1980:** Detection of molecular mechanism of action of amatoxins. In Faulstich H., Kommerell B., Wieland T. (Eds.): *Amanita Toxins and Poisoning*. Witzstrock Publishers, New York: 59-65.

- Flammer R., Gallen S. 1983:** Hemolysis in mushroom poisoning: facts and hypotheses [Article in German]. Schweiz Med Wochenschr; Oct. 22, 113(42): 1555-1561.
- Floersheim G.L., 1987:** Treatment of human amatoxin mushroom poisoning. Myths and advances in therapy. Medical toxicology, Jan-Feb 2 (1): 1-9.
- Fraiture A., Guillitte O., Lambinon J., 1990:** Interest of fungi as bioindicators of the radiocontamination in forest ecosystems. In: Proceedings of the CEC Workshop Transfer of Radionuclides in Natural and Semi-natural environments. Desmet G., Nassimbeni P., Belli M., (Eds.). Elsevier Applied Science. London: 477-484.
- Gerard J., 1975:** The Herbal or General History of Plants. Dover Publications, New York: 872.
- Ghirardi N., 2015:** Tesi di Laurea: Interazione tra Collemboli e Funghi Ipogei. Effetti sui processi riproduttivi di *Folsomia candida* (Willem 1902). Del dott. Nicola Ghirardi presso UNIPR - Dipartimento di Bioscienze, Anno Accademico 2014-2015.
- Giacomoni L., 1984:** Mycena pura ou le mur du silence. Le Bulletin de l'Association Entrevalaise de Mycologie et de Botanique Appliquée (AEMBA), 14. Entrevaux (FR): 2-12.
- Giacomoni L., 2004:** Le Syndrome de Szechwan. Le Bulletin de l'Association Entrevalaise de Mycologie et de Botanique Appliquée (AEMBA), 42. Entrevaux (FR): 43-47.
- Giovani C., Padovani R., Nimis P.L., 1990:** Investigation of the performance of macromycetes as bioindicators of radioactive contamination. In Transfer of radionuclides in natural and semi-natural environments; Desmet G., Nassimbeni P., Belli M. (Eds.). Workshop on the transfer of radionuclides in natural and semi-natural environments; Udine (Italy), 11-15 Sep. 1989. Elsevier Applied Science; London (UK): 485-491.
- Gong X.Q., Nedialkov Y.A., Burton Z.F., 2004:** Alpha-amanitin blocks translocation by human RNA polymerase II. The Journal of biological chemistry; 25 Jun 2004, 279 (26): 27422-27427.
- Gonmori K., Minakata K., Watanabe K., Sato S., Toyoshima I., Matsumoto N., Suzuki O., 2006:** Studies on the cause of an encephalopathy, which took place in the limited areas in Japan 2004: a possibility of poisoning by cyanide being contained in a kind of mushroom. -The International Association of Forensic Toxicologists (TIAF) 44th International Meeting; August 26th- September 1st 2006 – Ljubljana, Slovenia.
- Granetti B., De Angelis A., Materozzi G., 2005:** Umbria terra di tartufi. Gruppo Micologico Ternano; Regione dell'Umbria – Assessorato all'Agricoltura e Foreste. Perugia.
- Heim R. et al., 1965-1966:** Nouvelles investigations sur les champignons hallucinogènes. Paris, Éditions du Muséum. pp. 111-220.
- Heim R. et Wasson R. G. 1958:** Les Champignons hallucinogènes du Mexique. Archives du Musée National d'Histoire Naturelle, Paris. 7a serie, tomo VI: 100-122.
- Hofmann A. et al., 1958:** Psilocybin, ein psychotroper Wirkstoff aus dem mexikanischen Rauschpilz. Revue de Mycologie, 23: 114-118.
- Homann J., Rawer P., & Bleyl H. 1986:** Early detection of amatoxins in human mushroom poisoning. Arch Toxicol 59: 190-191.
- Jaeger A., Jehl F., Flesch F. et al., 1993:** Kinetics of amatoxins in human poisoning: therapeutic implications. Clin toxicol. 31: 63-80.

- Jaeger A., Kopferschmitt J. & Flesch F., 1992:** Liver transplantation for Amanita poisoning (abstract), EAPCCT, XV Congress, Istanbul, Turkey, pp 103.
- Jalan R., Sen S. and Williams R., 2004:** Prospects for extracorporeal liver. British Medical Journal, 53; 890-898.
- Johnson B.E.C., Preston J.F. & Kimbrough J.W., 1976:** Quantitation of amanitins in *Galerina autumnalis*. Mycologia 67: 1248-1253.
- Koide R.T., Goff M.D., Dickie I.A., 2000:** Component growth efficiencies of mycorrhizal and non mycorrhizal plants. "New Phytologist", n. 148: 1563-1568.
- Konno K., Hashimoto K., Ohfune Y., Shirahama H. and Matsumoto T., 1988:** Acromelic Acids A and B. Potent Neuroexcitatory Amino Acids Isolated from *Clitocybe acromelalgia*. Journal of the American Chemical Society, 110: 4807-4815.
- Kuroki Y., Murata Y., Yoshioka T., Oohashi N., Okumura T., Endo Y., Okabe N., 2004:** Current state of acute encephalopathy in northwest Japan. Japan Poison Information Center.
- Lampe K.L., 1986:** Toxic Effects of Plant Toxins. In: Casarett and Doull's Toxicology, 3rd ed. Macmillan Publ Co, New York, NY, pp 757.
- Lavelle P., 1997:** Faunal activities and soil processes: adaptive strategies that determine ecosystem function. "Advances in Ecological Research", n. 27: 93-132.
- Lavelle P., Spain A.V., 2001:** Soil Ecology. Kluwer Academic Publishers, Netherlands.
- Leathem A., 1996: Further reports of renal failure after suspected *Amanita smithiana* ingestion (abstract). J Tox-Clin Tox 34: 603.
- Leathem A.M., Purssell R.A. & Chan V.R., 1997:** Renal failure caused by mushroom poisoning. Clin Tox 35: 67-75.
- Lee P.T., Wu M.L., Tsai W.J. et al., 2001:** Rhabdomyolysis: an unusual feature with mushroom poisoning. Am J Kid Dis 38: E17.
- Lehmann P.F. & Khazan U., 1992:** Mushroom poisoning by *Chlorophyllum molybdites* in the Midwest United States. Mycopathologia 118: 3-13.
- Levitin D., Macy J.I., Weissman J., 1981:** Mechanism of gastrointestinal hemorrhage in a case of mushroom poisoning by *Chlorophyllum molybdites*. Toxicology 19 (1): 179-80.
- Makheja A.N., Bailey J.M.: Identification of the Anti-Platelet Substance in the Chinese Black Ear Fungus (letter),** New England Journal of Medicine, 304: 175.
- Masini E., Vannacci A., Baronti R., 2004:** Micetismo acuto da tossicologia medica - Ed. UTET.
- Mazza R., 2000:** Funghi commestibili e velenosi a confronto- Fabbri Editori.
- McIlvaine C., Macadam R.K., 1900:** One Thousand American Fungi. New York, Dover Publications, 1973, p 37, originally published - Bowen-Merrill Company.
- Menta C., 2008:** Guida alla conoscenza della biologia e dell'ecologia del suolo. Funzionalità, diversità biologica, indicatori. Oasi Alberto Perdisa Editore, Bologna.
- Menta C., Siniscalco C., Bonati B., Remelli S., 2019:** Food Choice and Fitness of *Folsomia candida* (Collembola, Isotomidae) Fed on Twelve Species of Truffle. Published in Frontiers in Environmental Science, section Soil Processes, 16 July 2019, Volume 7.
- Morra S., 2006:** Un caso emblematico di intossicazione da *A. pantherina*. Pagine di Micologia 25: 1.

- Mueller J.C., Gawley J.W., Lanz H. and Hayes W.A., 1985:** Mineral and heavy metal content of Pleurotus sajor-caju grown on cellulosic residues from bleached Kraft pulp mill. Mushroom Newsletter for the Tropics 3, 9-15.
- Mullins M.E., Horowitz B.Z., 2000:** The futility of hemoperfusion and hemodialysis in Amanita phalloides poisoning. Vet Hum Toxicol. 42(2): 90-1.
- Nakamura K., Shoyama F., Toyama J., Tateishi K., 1987:** Empoisonnement par le Dokou-sassa-ko. Japanese Journal of Toxicology O, 35-39.
- Nieminen P., Kirsi M. and Mustonen A.M., 2006:** Suspected Myotoxicity of Edible Wild Mushrooms. Experimental Biology and Medicine 231:221-228.
- Pauli J.L. & Foot C.L., 2005:** Fatal muscarinic syndrome after eating wild mushrooms. Med J Aust 182: 294-295.
- Pelizzari V. & Moser M.M., 1999:** Non-protein Amino acid as toxic principle in species of Amanita- Micology 11: 99-104.
- Pelizzari V., Feifel E., Rohmoser M.M., 1994:** Partial purification and characterization of a toxic component of Amanita smithiana. Mycologia 86: 555-560.
- Poels P.J., Gabreels F.J., 1993:** Rhabdomyolysis: a review of the literature. Clin Neurol Neurosurg 95: 175-192.
- Pyysalo H., 1976:** Tests for Gyromitrin, a poisonous compound in false morel Gyromitra esculenta. Z Lebensm Unters-Forsch 160: 325-330.
- Rascol J-P., 1998:** Toxine des champignons supérieurs et pollutio. Synthèse générale des principales connaissances. Pagine di Micologia 33-59.
- Remelli S., 2015:** Tesi di Laurea: Diverse specie di Tartufo a confronto: test di preferenza alimentare con Folsomia candida Willem [Collembola]. Della dott.ssa Sara Remelli presso UNIPR – Dipartimento di Bioscienze, Anno Accademico 2014-2015.
- Remelli S., 2017:** Tesi di Laurea Magistrale: Relazioni Trofiche tra Funghi Ipogei e Collemboli: scelta alimentare, effetti sulla sopravvivenza e riproduzione di Folsomia candida. Della dott.ssa Sara Remelli presso UNIPR – Dipartimento di Scienze Chimiche, della Vita e della Sostenibilità Ambientale – Corso di Laurea Magistrale in Ecologia e Conservazione della Natura, Anno Accademico 2016-2017.
- Rengstorff D.S., Osorio R.W., Bonacini M., 2003:** Recovery from severe hepatitis caused by mushroom poisoning without liver transplantation. Clin Gastroenterol Hepatol. 1(5): 392-6.
- RTECS, 2000:** Registry of Toxic Effects of Chemical Substances 75.
- Rumack B.H. & Salzman E., 1978:** Mushroom Poisoning: Diagnosis and Treatment, CRC Press, Boca Raton, FL.
- Saar Maret, 1991:** Ethnomycological Data from Siberia and North-East Asia on the Effect of Amanita muscaria, Journal of Ethnopharmacology, 31: 157-173.
- Sasaki H., Akiyama H., Yoshida Y., Kondo K., Amakura Y., Kasahara Y. and Maitani T., 2006:** Sugihiratake Mushroom (Angel's Wing Mushroom) - Induced Cryptogenic Encephalopathy may Involve Vitamin D Analogues. Biol. Pharm. Bull. 29(12) 2514–2518.
- Saviuc P., Dermatteis M., Mezin P. et al., 2003:** Toxicity of the Clitocybe amoenaolens mushroom in the rat. Vet Human Toxicol 45(4):180-182.
- Saviuc P.F., Danel V.C., Moreau P.A.M. et al., 2001:** Erythromelalgia and mushroom poisoning. Clin Toxicol 39(4):403-407.

- Schneider S.M., Vanscoy G.J. & Michelson E.A., 1989:** Combination therapy with cimetidine, penicillin, and ascorbic acid for alpha amanitin toxicity in mice. Ann Emerg Med 18:482.
- Sen S., Jalan R., Morris E.C., Steiner C., MacKinnon S., Williams R., 2003:** Reversal of severe cholestasis caused by chronic graft-versus-host disease with the MARS liver support device. Transplantation 75(10):1766-1767.
- Siepel H., 1994:** Life-history tactics of soil microarthropods. "Biology and Fertility of Soils", n.18: 263-278.
- Siniscalco C., Benedetti A., Campana L., Jacomini C., Mocali S., 2011b:** I funghi come indicatori di qualità del suolo. Organo ufficiale dell'Ordine dei Biologi: "Biologi Italiani", Anno XLI N°2 marzo 2011: 29-40.
- Smith C.O., 1936:** Lepiota morgani in Southern California. Mycologia 28: 86.
- Southcott R.V., 1974:** Notes on some poisonings and other clinical effects following ingestion of Australian fungi. South Austral Clin 6: 441-478.
- Spoerke D.G. & Rumack B.H., 1994:** Handbook of Mushroom Poisoning - Diagnosis and Treatment, CRC Press, Boca Raton, FL.
- Stenkyft P.H. & Augenstein W.L., 1990:** Chlorophyllum molybdites-severe mushroom poisoning in a child. J Toxicol Clin Toxicol 28: 159-168.
- Stowell A.R., Lindros K.O. & Salaspuro M.P., 1980:** Breath and blood acetaldehyde concentrations and their correlation during normal and calcium carbimide modified ethanol oxidation in man. Biochem Pharm 29: 783-787.
- Strain A.J., Neuberger J.M., 2002:** A Bioartificial Liver – State of the Art. Science 295 (5557): 1105-1009.
- Takahashi A., Agatsuma T., Ohta T. et al., 1993:** Russuphelins B, C, D, E and F, new cytotoxic substances from the mushroom Russula subnigricans Hongo. Chem Pharm Bull (Tokyo) 41: 1726-1729.
- Thomson Micromedex, 2007:** Sistemi di Informazione Clinica Computerizzata. Volume 132 expires 6/2007.
- Tulloss R.E. & Lindgren J.E., 1992:** Amanita smithiana-taxonomy, distribution, and poisonings. Mycotaxon 45: 373-387.
- Valli A., Brunelli E., Fondriest A., 2002:** I funghi quale causa di malattia renale. Pagine di Micologia; 17:163-174.
- Vesconi S., Langer M. & Costantine D., 1980:** Mushroom poisoning and forced diuresis. Lancet; 2: 854-855
- Vetter J., 1998:** Toxins of Amanita phalloides. Toxicon. 36 (1): 13-24. Review.
- Warden C.R. & Benjamin D.R., 1998:** Acute renal failure associated with suspected Amanita smithiana mushroom ingestions: a case series. Acad Emer Med; 5: 808-812, (MGO103).
- Wasson R.G., 1959:** The hallucinogenic mushrooms of Mexico: an adventure in ethnomycochemical exploration. Trans Acad Sci, Series II; 21: 325-339.
- Wellington K., Jarvis B., 2001:** Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. BioDrugs; 15 (7): 465-89.
- Wieland T. & Faulstich H., 1978:** Amatoxins, phallotoxins, phallolysin and antamanide: Bio. Active components of poisonous amanita mushrooms. CRC Critical Reviews in Biochemistry, 5: 185-260.

- Wiseman J.S. & Abeles R.H., 1979:** Mechanism of inhibition of aldehyde dehydrogenase by Cyclopropanone hydrate and the mushroom toxin coprine. *Biochemistry*; 18: 427-435.
- Yoshikawa K., Ikuta M., Arikara S., Matsumura E. and Katayama S., 2001:** Two New Steroidal Derivatives from the Fruit Body of *Chlorophyllum molybdites* - *Chem. Pharm. Bull.*; 49(8): 1030-1032.
- Young T., 1989:** Poisonings by *Chlorophyllum molybdites* in Australia. *Mycologist*; 3: 11-12, [MG0797].