

# SINDROME FALLOIDEA



Intossicazione conseguente ad ingestione di funghi contenenti ciclopeptidi con tossicità epatorenale.

Dr Marco Cirronis  
mcirronis@asst-pg23.it

# Funghi contenenti tossine responsabili di danno d'organo

## genere Amanita

*A. phalloides*

*A. verna*

*A. virosa*

*A. bisporigera*

*A. hygroskopica*

*A. ocreata*

*A. suballiacea*

*A. tenuifolia*



## genere Galerina

*G. marginata*

*G. autumnalis*

*G. sulcipes*

*G. venenata*

## genere Lepiota

*L. brunneoincarnata*

*L. castanea*

*L. helveola*

*L. subincarnata*



## Genera Amanita:

- 20% avvelenamento da funghi
- 95% dei decessi per avvelenamento da funghi
- Mortalità 10% → 50 decessi all'anno in Europa e Asia

# Amatossine, fallotossine e virotossine

Le **amatossine** sono degli octapeptidi biciclici, formati da almeno 9 differenti composti:

$\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - ed  $\varepsilon$ -amanitina, amanullina, acido amanullinico, proamanullina, amanina, amanitidina.

Fra queste l' **$\alpha$ -amanitina** è il composto principale e con la  **$\beta$ -amanitina** è probabilmente responsabile dell'effetto tossico.

Le **fallotossine** sono delle piccole proteine di solo 7 aminoacidi *falloina*, *fallolisina*, *fallacina*, *fallacidina*, *fallisicina*.

Causano **danni alla membrana degli enterociti** e sono quindi responsabili dei primi **sintomi gastrointestinali**.

Anche le fallotossine sono altamente tossiche per le cellule epatiche, ma aggiungono poco alla tossicità in quanto non vengono assorbite dall'intestino e quindi non raggiungono il fegato.

Le **virotossine**:

alaviroidina, virosina, dexovirosina, viroidina, dexoviroidina.

Sono presenti solamente in **Amanita virosa**, sono di poca o nulla importanza clinica se ingerite in quanto largamente inattivate dagli enzimi gastrici.

# Amatossine

<i>Mushroom part</i>	<i>Fresh weight (g)</i>	<i>Dry weight (g)</i>	<i>Alpha amanitin (mg)</i>	<i>Beta amanitin (mg)</i>	<i>Gamma amanitin (mg)</i>	<i>Total amatoxin (mg)</i>
Young mushroom cap	25.9	2.1	6.5	4.5	0.6	11.6
Mature mushroom cap	17.5	2.2	5.4	3.9	0.4	9.7



- La **concentrazione di amatossine è variabile** secondo la specie fungina interessata, secondo la parte di uno stesso sporoforo (il cappello o il gambo) e dipende dalle condizioni ambientali come per esempio il substrato, il periodo di crescita e le condizioni atmosferiche.
- **termostabili** da  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $+280\text{ }^{\circ}\text{C}$
- **Dose letale umana = 0,1 mg/kg → 50-100 gr di fungo.**

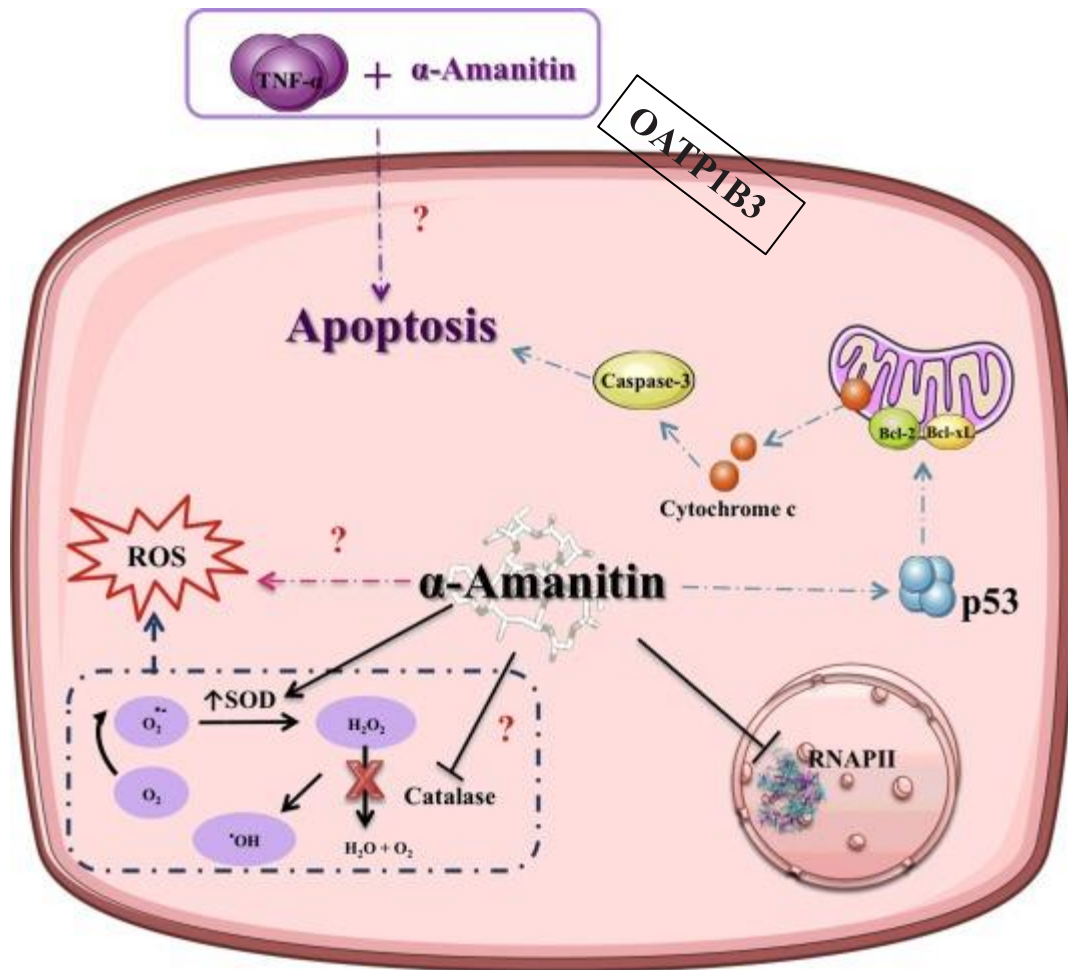
*Amanita phalloides* (a) fruit body and amyloid spores; (b) spores . (Yilmaz 2015- WILDERNESS & ENVIRONMENTAL MEDICINE)

# Tossicocinetica

---

- Le **amatossine** si legano debolmente alle proteine del siero
- non subiscono alcuna alterazione metabolica nell'organismo umano
- persistono **in circolo per circa 36 ore dall'ingestione**
- sono escrete, in forma attiva, con le **urine** in quantità discrete **fino a 48 ore dall'ingestione ed in tracce entro le 72 ore**
- Nelle **secrezioni biliari** possono essere presenti anche dopo **5 giorni**. (*Sono presenti nelle feci, entro le prime ore dal pasto fungino in elevata concentrazione, ma la loro presenza è da attribuirsi all'iniziale non assorbimento piuttosto che ad una reale secrezione*)
- Vengono **secrete nel latte materno**, ma il loro passaggio transplacentare è ancora discusso

# Meccanismi di danno epatico



L'accumulo epatico di  $\alpha$ -amanitina avviene in seguito all'assorbimento tramite l'**octapeptide inorganico trasportatore di anioni (OATP1B3)**.

- Una volta nell'epatocita, l' $\alpha$ -amanitina si lega alla **RNA polimerasi II**, inibendone l'attività.
- Formazione di **specie reattive dell'ossigeno (ROS)** che portano a danni correlati allo **stress ossidativo**.
- Le amatossine possono **agire sinergicamente con il fattore di necrosi tumorale (TNF)** per indurre l'**apoptosi**.
- La traslocazione di **p53** nei mitocondri causa un'**alterazione della permeabilità della membrana mitocondriale** attraverso la formazione di complessi con proteine protettive (**Bcl-xL e Bcl-2**).

# Quadro clinico

## LA PRESENTAZIONE CLINICA è TRIFASICA

> 6 ore  
Latenza  
ingestione -  
sintomi



6-24 ore

Fase  
gastrointestinale

Nausea, vomito,  
**diarrea**, dolore  
addominale ed  
ematuria.  
+ Febbre, tachicardia,  
disturbi metabolici  
come ipoglicemia,  
disidratazione e  
squilibrio elettrolitico.



24-72 ore

Fase di «latenza»  
(falsa guarigione)

Assenza di sintomi,  
→ **progressivo  
deterioramento  
della funzionalità  
epatica e renale.**

Aumento delle  
**transaminasi, LDH** e  
alterazioni  
**coagulazione.**



4-9 giorni

Fase  
epatorenale

Caratterizzata da **necrosi  
epatica** +- danno renale.  
Ittero, ipoglicemia, oliguria,  
delirio e confusione.  
Deterioramento del sistema  
nervoso centrale, gravi  
manifestazioni emorragiche,  
insufficienza renale ed epatica.

# Diagnosi

## ✓ **Caratteristiche cliniche:**

- la tossicità tardiva, ovvero la lunga latenza, rappresenta un fattore diagnostico per i funghi contenenti amatossine

## ✓ **Identificazione dei funghi:**

- Nel 90% dei casi di ingestione, il tipo di fungo è sconosciuto [Lin YM, Wang TL. 2014]
- Controllo micologico su residui cotti o crudi, materiale biologico (vomito, aspirato gastrico)

## ✓ **analisi tossicologiche: dosaggio di alfa-amanitina urinaria**

- Conferma della presenza della tossina
- Da eseguirsi prima della iperidratazione
- Non sempre corrisponde alla caratteristica clinica

*Kit ELISA basato su un anticorpo policlonale di coniglio, diretto contro alfa-Amanitina*

- *NEGATIVO* amanitina < 1 µg/L
- *BORDERLINE* amanitina 1-10 µg/g creatinina
- *POSITIVO* amanitina >10 µg/g creatinina

## ✓ **Esami di laboratorio**

Glicemia, SGOT, SGPT, PT (INR), PTT, piastrine, azotemia, creatinina, elettroliti, Ht, CPK; bilirubina, pH venoso, BE venoso, fattore V (se possibile).

# Trattamento

**Il trattamento si basa su terapia di supporto e decontaminazione:**

- **GASTROLUSI**
- **CARBONE VEGETALE ATTIVATO A DOSI MULTIPLE:** interruzione del ricircolo enteroepatico delle amatossine.
- **Tecniche di rimozione extracorporea** (ad esempio, emoperfusione di carbone, sistemi di ricircolo di assorbenti molecolari e sistemi di assorbimento e separazione del plasma frazionato)
- **Catartico se diarrea non attiva.**
  
- **IPERIDRATAZIONE: favorisce l'eliminazione renale delle amatossine**  
(1 litro ogni 10 kg di peso corporeo nelle 24 ore, più il reintegro delle perdite gastroenteriche, per 72 ore).

**ANTIDOTI?**

# Trattamento

**Il trattamento si basa su terapia di supporto e decontaminazione:**

- **GASTROLUSI**
- **CARBONE VEGETALE ATTIVATO A DOSI MULTIPLE:** interruzione del ricircolo enteroepatico delle amatossine.
- **Catartico se diarrea non attiva.**
- Tecniche di rimozione extracorporea (emoperfusione di carbone, sistemi di ricircolo di assorbenti molecolari ...)
- **IPERIDRATAZIONE: favorisce l'eliminazione renale delle amatossine** (1 litro ogni 10 kg di peso corporeo nelle 24 ore, più il reintegro delle perdite gastroenteriche, per 72 ore).

- **Benzilpenicillina** Si ritiene che blocchi l'assorbimento epatico dell' $\alpha$ -amanitina inibendo la sua proteina trasportatrice (1.000.000 UI/Kg per il primo giorno, quindi 500.000 UI/Kg per i due giorni successivi)
- **N-acetilcisteina** è un precursore del glutatione, un antiossidante e uno scavenger dei radicali liberi, la cui azione epatoprotettiva è stata dimostrata in caso di assunzione di paracetamolo.
- **Silimarina** è un antiossidante e un neutralizzatore di radicali liberi che mantiene elevati livelli di glutatione epatico e sarebbe in grado di aumentare la stabilità della membrana epatocitaria impedendo l'ingresso delle amatossine. 5 mg/kg i.v. entro la prima ora, poi 20-50 mg/Kg i.v./die per i primi 3 giorni di terapia
- **Cimetidina** è un noto inibitore del sistema epatico del citocromo P450 che limita il metabolismo delle amatossine.

# SINDROME FALLOIDEA



**Tutti i funghi sono commestibili, ma alcuni lo sono solo una volta.**

*Terry Pratchett*