



Bergamo, 27 Settembre 2025

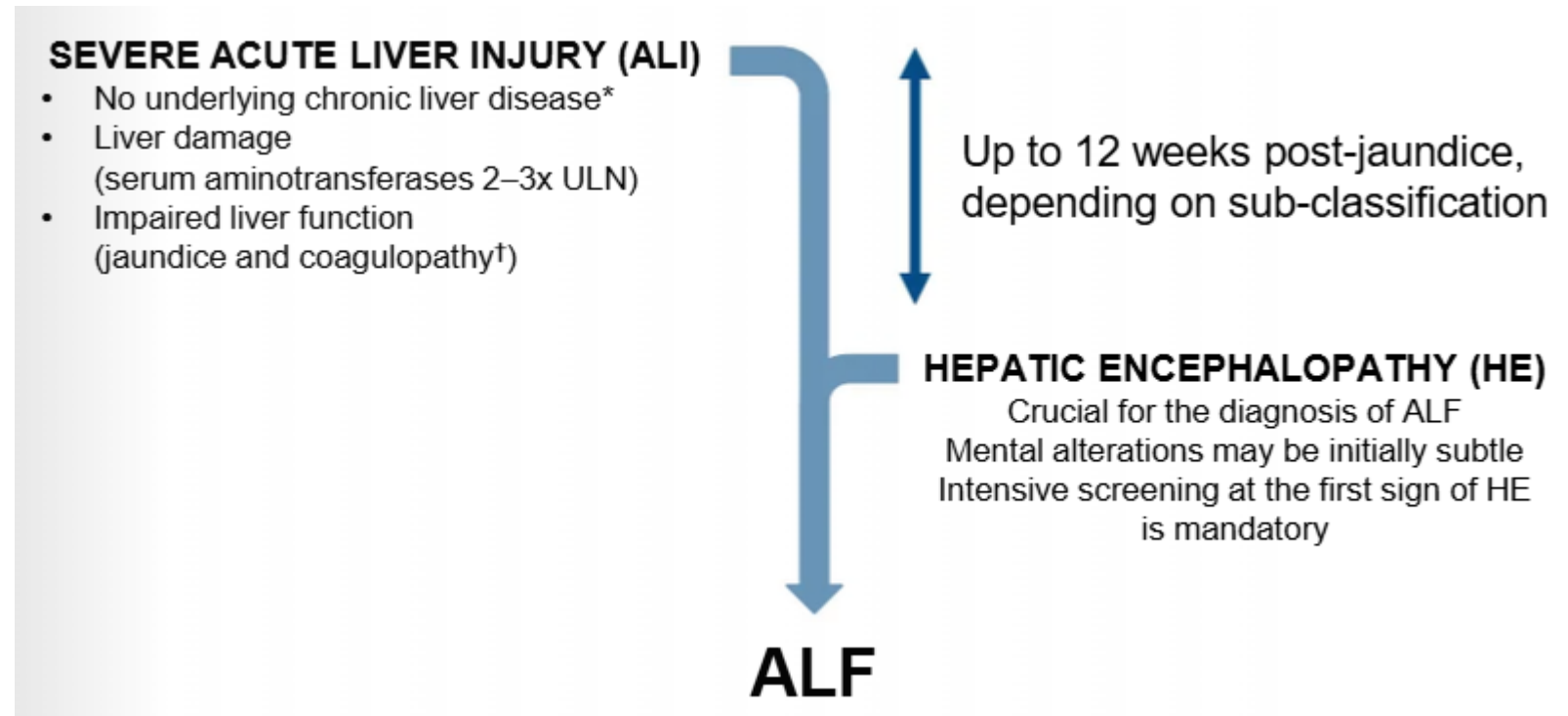
Trapianto di fegato nelle intossicazioni da funghi

Dr. Alessandro Loglio

Gastroenterologia 1 – Epatologia e Trapiantologia
ASST Papa Giovanni XXIII – Bergamo

DEFINIZIONI

ALI (Acute Liver Injury = danno epatico acuto severo): marcatori di danno epatico (**transaminasi sieriche elevate**) e di compromissione della funzione epatica (**ittero e INR >1,5**) in assenza di una epatopatia sottostante.



ALF (Acute Liver Failure = insufficienza epatica acuta): **ALI + Encefalopatia epatica**

ENCEFALOPATIA EPATICA (EPS)

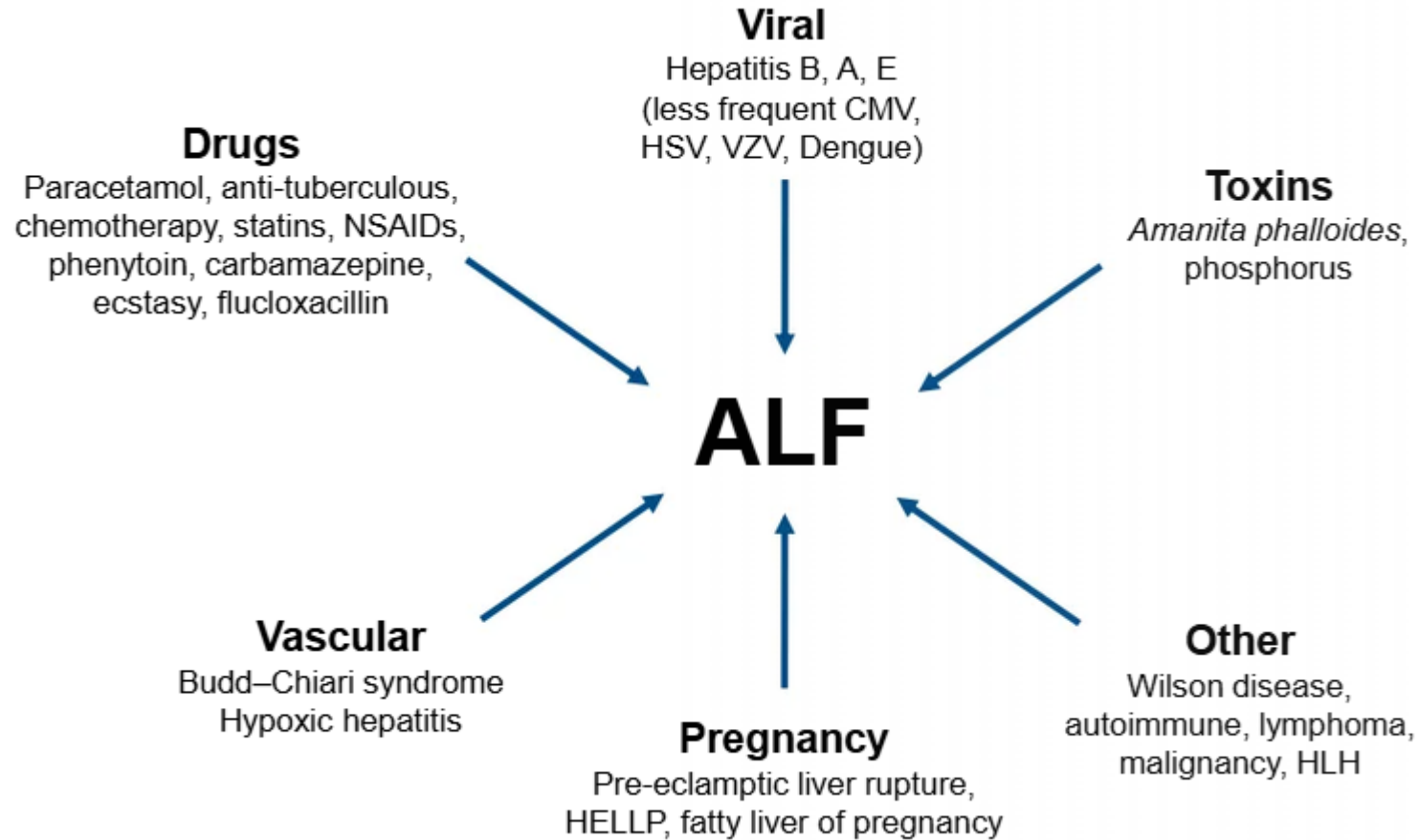
CLASSIFICAZIONE DI WEST HAVEN PER LA STADIAZIONE DELL'ENCEFALOPATIA EPATICA

Grado	Descrizione	Definizioni operative proposte
0	Nessuna anomalia	Alterazioni assenti, od opinabili, che non raggiungono i criteri per il grado 1
1	<ul style="list-style-type: none"> Lieve riduzione di consapevolezza Euforia o ansia riduzione della capacità attentiva. Inadeguatezza nell'esecuzione di addizioni e sottrazioni 	<ul style="list-style-type: none"> Orientato nel tempo e nello spazio ma: → Incapace di completare il TMT-A in 2 min (per soggetti aventi almeno la licenza elementare) o → Incapace di elencare 7 animali in 2 min
2	<ul style="list-style-type: none"> Letargia o apatia Disorientamento temporale Palese cambiamento di personalità Comportamento inappropriato 	<ul style="list-style-type: none"> Orientato nello spazio ma Disorientato nel tempo (sbaglia almeno 3 delle seguenti domande: numero del giorno, nome del giorno, nome del mese, anno)
3	<ul style="list-style-type: none"> Dalla sonnolenza al semistupor Responsivo agli stimoli Confuso Grossolanamente disorientato Comportamento bizzarro 	<ul style="list-style-type: none"> Disorientato nello spazio (sbaglia almeno tre delle seguenti domande: stato, regione, città, luogo, piano dello stabile) e Disorientato nel tempo (come sopra) Lieve riduzione del punteggio di Glasgow (8-14)
4	<ul style="list-style-type: none"> Coma 	<ul style="list-style-type: none"> Marcata riduzione del punteggio di Glasgow (< 8)

Nell'epatite acuta l'EEG è uno strumento idoneo:

- per rilevare la comparsa di attività epilettiformi, anche subcliniche
- per valutare e monitorare la gravità dell'encefalopatia
- non è idoneo a rilevare la presenza di coma irreversibile.

EZIOLOGIA ALF



EPIDEMIOLOGIA ALF

Studi epidemiologici riguardanti le cause di ALF nei vari paesi

Country	UK*	US	Canada	Scandinavia	France	Spain	Chile†	Australasia	Sudan	India	Germany
Reference	Bernal <i>et al.</i> [16]	Ostapowicz <i>et al.</i> [17]	Tessier <i>et al.</i> [18]	Brandsaeter <i>et al.</i> [19]	Ichai <i>et al.</i> [20]	Escorsell <i>et al.</i> [21]	Uribe <i>et al.</i> [22]	Gow <i>et al.</i> [23]	Mudawi <i>et al.</i> [24]	Khuroo <i>et al.</i> [25]	Hadem <i>et al.</i> [26]
No. of cases	310	308	81	315	363	267	27	80	37	180	109
Years	1994– 2004	1998– 2001	1991– 1999	1990– 2001	1986– 2006	1992– 2000	1995– 2003	1988– 2001	2003– 2004	1989– 1996	2008– 2009
Paracetamol (%)	43	39	15	17	7	2	0	36	0	0	9
Non-paracetamol drug reactions (%)	8	13	12	10	21	14	7	6	8	0.6	32
Hepatotropic viruses (%)	7	12	30	12	33	37	37	14	27	68 (44 Hep E)	21
Indeterminate (%)	30	17	27	43	18	32	44	34	38	31	24
Other causes (%)	13	19	16	17	21	15	11	10	27	0	14

* Patients listed for orthotopic liver transplantation only.

† Paediatric patients only.

La più frequente in Europa è farmaco-indotta

AZIONI IMMEDIATE DA COMPIERE IN CASO DI ALF

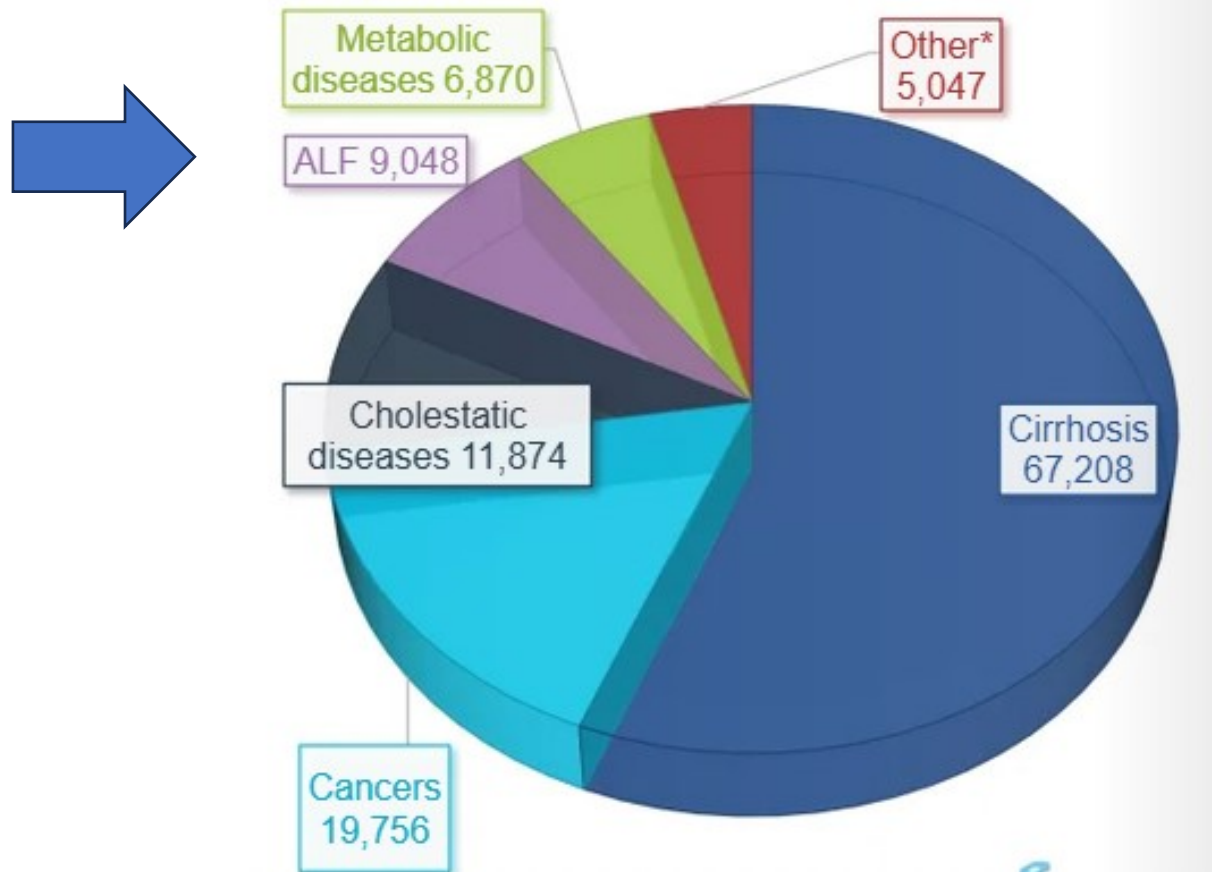
1. Escludi la presenza di cirrosi, malattia alcolica, infiltrazione epatica neoplastica
2. Discuti precocemente il caso con un centro trapianti anche se il paziente al momento non ha bisogno del trasferimento
3. In pazienti con un'ALI severa, valuta frequentemente e attentamente lo stato neurologico (EPS)
4. Cerca la causa: intraprendere un trattamento e valutare meglio la prognosi
5. Valutazione per trapianto. Considera se il paziente ha controindicazioni all'OLT: l'evidenza di controindicazioni non dovrebbe del tutto precludere l'invio ad un centro di III livello
6. Trasferisci velocemente ha un centro trapianti o ospedale di riferimento in particolare se è presente un'INR>1.5, il paziente presenta encefalopatia o segni di scarsa prognosi

CAUSE DI ALF E NECESSITA' TRAPIANTOLOGICA

Malattia	ALF primaria/epatica (OLT URGENTE possibile opzione)	ALF secondaria/extra-epatica (OLT URGENTE NON opzione)
ALF	DILI	Epatite ischemica
	Acuta virale	Sdr emofagocitica
	Tossica ALF - FUNGHI	Malattia infiltrativa
	Budd Chiari	Malattia metabolica
	Autoimmune	Linfoma
	Correlata alla gravidanza	Infezione (malaria,..)
Malattia epatica cronica con presentazione come ALF	Wilson con presentazione fulminante	Resezione epatica per deposito secondario o neoplasia
	Autoimmune	
	Budd Chiari	Epatite alcolica
	Riattivazione HBV	

ALF E NECESSITA' TRAPIANTOLOGICA

Primary diseases leading to LT in Europe (1988–2015)¹



Sopravvivenza per tutte le cause di ALF (ELR 1998-2012):
64% a 5 anni
59% a 10 anni

EPATITE FULMINANTE DA FUNGHI

Ingestione di funghi epatotossici, soprattutto *Amanita phalloides*

Responsabile del >90% degli avvelenamenti da funghi

Dose letale per l'uomo 0,1 mg/kg

Incidenza: **rara**, ma con elevata mortalità se non trattata precocemente

Maggiore in Europa (50-100 casi ogni anno in Europa Occidentale), mentre è meno comune negli Stati Uniti; sono descritti casi anche in Africa, Asia, Australia, Sud-America e America Centrale

Picco stagionale: estate-autunno (stagione dei funghi)

Colpisce soprattutto:

- Raccolta amatoriale di funghi spontanei

- Immigrati o turisti non familiari con le specie locali

La mortalità mediana da intossicazione da funghi è:

2.87 (0-33)% , case reports



CAV Milano 1998-2017: 15.864 consulenze, 12.813 casi clinici, 40 decessi, 19 trapianti

EPATITE FULMINANTE DA FUNGHI

Principali specie coinvolte:

Amanita phalloides

Amanita virosa

Lepiota spp

Galerina spp

Non hanno cattivo odore o un sapore sgradevole

Le tossine contenute nei funghi **non** sono **termolabili** perciò non vengono disattivate dai metodi di cottura/conservazione. Non vengono disattivate neanche dalla conservazione delle celle frigorifere.

Principio attivo tossico:

- **Amatossine** (es. alfa-amanitina): inibizione RNA polimerasi II → blocco sintesi proteica. Viene trasportata all'interno degli epatociti → danno epatico
 - **Fallotossina**: altera membrane cellulari degli enterociti (destabilizza filamenti di actina → altera la fx del citoscheletro) → sintomi GI precoci
-

AMATOSSINA

- Non è disattivata dai succhi gastrici
- È assorbita dalla mucosa intestinale

- Viene trasportata al fegato, Circolo enteroepatico (Alfa-amanitina emivita 48h)
- Trasporto attivo all'interno degli epatociti: OATP e NTCP
- All'interno degli epatociti: lega alcune subunità (Rpb1 e Rpb2) dell'RNA polimerasi II inibendo la sintesi di mRNA.
- Inoltre promuove la degradazione di alcune subunità di RNA polimerasi II determinando un'irreversibile → **stop sintesi proteica**
- Aumento dei ROS
- Segnale di stress intracellulare (p53, altera la membrana mitocondriale, citocromo C)
- Effetto sinergico con TNF-alfa

DANNO EPATICO: degenerazione grassa per accumulo intracellulare di lipidi e necrosi

Le cellule più colpite sono quelle ad **elevata attività protosintetica ed elevato turnover**: enterociti, epatociti, cellule dell'epitelio tubulare renale.

CLINICA

SINDROME FALLOIDEA:

Fase 1: **latenza (6-24 h)** – asintomatica

Fase 2: **gastrointestinale** – vomito, diarrea acquosa, dolori addominali, può associarsi ipoglicemia, squilibri idro-elettrolitici, ipotensione (esami di funzione epatica e renali: normali)

Fase 3: **apparente miglioramento** (48-72 h) – se non si correlano i sintomi con l'assunzione di funghi, questi pazienti vengono erroneamente e pericolosamente dimessi dal Pronto Soccorso con diagnosi di gastroenterite

Fase 4: **insufficienza epatica fulminante** (insorgenza brusca)– ipertransaminasemia spiccata, ittero, coagulopatia, encefalopatia, insufficienza renale, ipoglicemia, possibile MOF (multi organ failure).

SPESSE ASSOCIATA / PRECEDUTA DA **INSUFFICIENZA RENALE ACUTA**

L'eventuale riduzione delle transaminasi a questo punto non deve essere interpretato come un segnale di iniziale miglioramento, perché riflette l'arresto danno cellulare in presenza di lesione epatica irreversibile

La severità dipende dalla quantità di tossine ingerite e dal tempo tra l'ingestione e l'inizio del trattamento

DIAGNOSI

Anamnesi alimentare: ingestione di funghi entro le ultime 24-72 ore, identificando se possibile **l'orario preciso**, **quantità e modalità** (crudi, cotti,...), membri della **famiglia** o conoscenti che li hanno consumati

Identificazione fungo: se possibile (resti di pasto, campioni vomito), luogo di raccolta, valutazione micologica se possibile

Diagnosi differenziale:

Virus epatitici

Farmaci (paracetamolo)


Autoimmuni

Ischemiche

DIAGNOSI – ANAMNESI ALF

Questions for patients and relatives at admission

Search for an aetiology


- Has the patient used any medication, in particular paracetamol, over the last 6 months?
- Has the patient any history of substance abuse?
- Has the patient ever experienced depression or made a suicide attempt?
- Has the patient complained of gastrointestinal affects after eating mushrooms? 

Identify conditions that could cause ALF

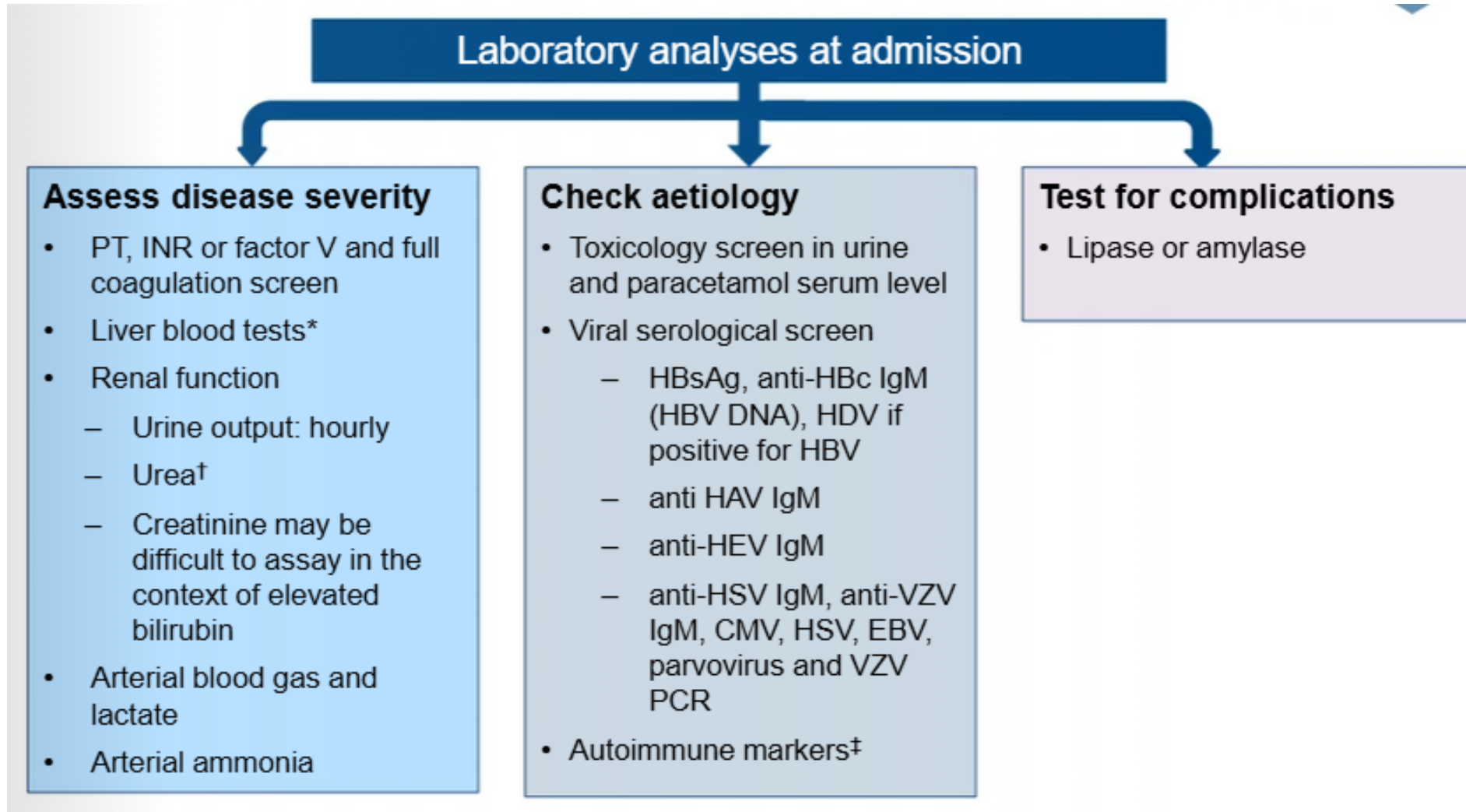
- Is the patient pregnant?
- Has the patient travelled in HBV or HEV endemic areas?
- Has the patient received immunosuppressive therapy or chemotherapy?
- Does the patient have a history of autoimmune disease?

Decide whether emergency LTx is feasible

- Does the patient have a history of a chronic liver disease?
- Is the patient currently using and dependent on alcohol or other drugs?*
- Do they have a recent history of cancer?†
- Do they have severe congestive heart disease or a respiratory co-morbidity?

What was the interval between onset of jaundice and first signs of HE? 

DIAGNOSI – TEST DI LABORATORIO DURANTE ALF



DIAGNOSI – EPATITE DA FUNGHI

Esami di laboratorio:

Transaminasi ↑↑

Bilirubina ↑

INR/PT ↑

Ammoniemia ↑

Dosaggio sierico dei **livelli di amatossine** non è disponibile di *routine* nel *setting* dell'urgenza; l'unico test possibile e altamente specifico: **amatossine urinarie** (α -amanitina) → confermare o escludere la diagnosi.

Possibile la ricerca anche su sangue e aspirato gastrico

Metodiche: HPLC, ELISA, RIA, con risultati altamente sensibili, senza rischio di falsi negativi quando il test viene condotto **entro le prime 48 ore dopo l'ingestione**

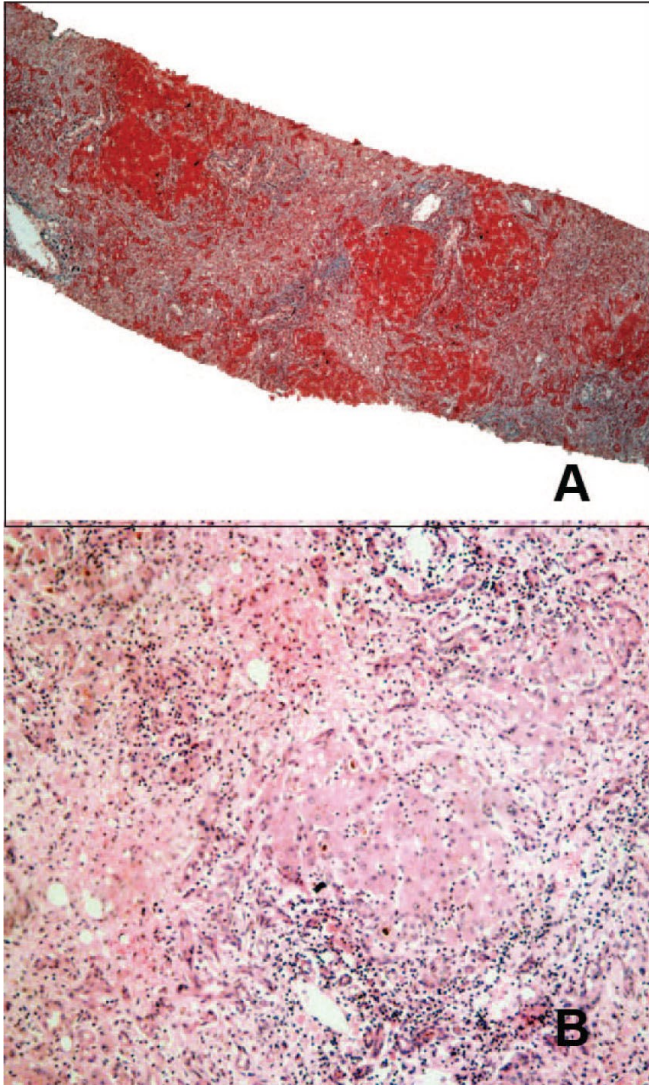
IDENTIFICAZIONE FUNGO:

Test colorimetrico di Meixner (fungo + acido 10N o 12N idrocloridrico su carta ad alto contenuto di lignina) in 2-3 min (max 30 min) la carta diventa blu **se presente amanitina**

BASSA correlazione tra concentrazione urinaria della α -amanitina e la gravità del danno epatico

Se l'ingestione è sospettata, il trattamento non deve attendere il referto!

DIAGNOSI



ISTOLOGIA NON NECESSARIA NELL'INSUFF. EPATICA ACUTA:

Necrosi epatocellulare massiva: diffusione estesa di necrosi soprattutto a livello dei lobuli epatici, con perdita degli epatociti in molte aree.

Necrosi centrolobulare: spesso più marcata nella zona centrolobulare (zona 3 del lobulo epatico), area particolarmente vulnerabile a tossine.

Emorragia e infiammazione: possono essere presenti emorragie focali e infiltrati infiammatori principalmente a cellule mononucleate (linfociti e macrofagi).

Degenerazione degli epatociti: gli epatociti residui mostrano rigonfiamento, vacuolizzazione e perdita della normale architettura.

Danno ai canalicoli biliari: possono esserci alterazioni anche nei canalicoli, con possibile colestasi.

TRATTAMENTO

Allertare centro antiveneni di riferimento

CAV Bergamo – ASST PG23

800.883.300

NON esiste antidoto per l'intossicazione da *Amanita Phalloides*

L'efficacia dei trattamenti adottati è basata su *case-report* e non sono disponibili *trials* clinici controllati randomizzati.

TRATTAMENTO

TERAPIA:

- **Lavanda gastrica:** efficace **entro 1h dall'ingestione**
- **Decontaminazione gastro-intestinale** (+ precoce + efficace): carbone attivo: per 2-4 ore, assorbire le tossine residue e interrompere il circolo entero-epatico (non evidenza che migliori outcome clinico)
- **Inibitori uptake amatossina:**
- Silibinina: componente attivo della silimarina, compete con le amatossine per il trasporto di membrana (pz che giungono **entro 48h dall'assunzione**). Silimarina 30-40 mg/kg/d per 4-5 gg
- Penicillina G: storicamente usata, meno efficace. Spiazzamento del legame dell'amatossina con le proteine plasmatiche e ne favorisce l'eliminazione. Penicillina G 300.000 – 1.000.000 UI/Kg/d (equilibrare sodica e potassica)
- Ceftazidime (III scelta): se allergia a penicillina.
- **Supporto intensivo precoce:** mantenere il circolo, resuscitazione volemica, correzione squilibri idro-elettrolitici, correzione ipoglicemia, lattulosio se EPS, vitamina K per coagulopatia, eventuale plasma se sanguinamento in coagulopatia
- **Terapia antiossidante:** N-acetilcisteina (NAC): effetto protettivo epatico antiossidante. Vitamina C e Cimetidina: NON evidenze che migliorino l'outcome, ma usate per l'assenza di grossi effetti collaterali
- **Diuresi forzata o dialisi**

TRATTAMENTO – SCENARI DIFFERENTI

Dimissione al domicilio se basso rischio di intossicazione: pz asintomatico o sintomi GI intestinali precoci autorisoltosi e senza alterazione EE

Osservazione per 48h (EE più volte nelle 24h: elettroliti, Gluc, fx epatica, coagulazione) se:

- sintomi significativi
- rischio potenziale di severa intossicazione

Ricovero in Terapia intensiva (supporto intensivo precoce) :

- coma o sintomi neurologici
 - insufficienza epatica o IRA (valutare centro per trapianto epatico)
-

TRATTAMENTO

- **Immediate measures**

- Assess suitability for liver transplant and initiate early discussions with transplant unit
 - Even if not immediately relevant

Suggested criteria for referral of cases of ALF to specialist units

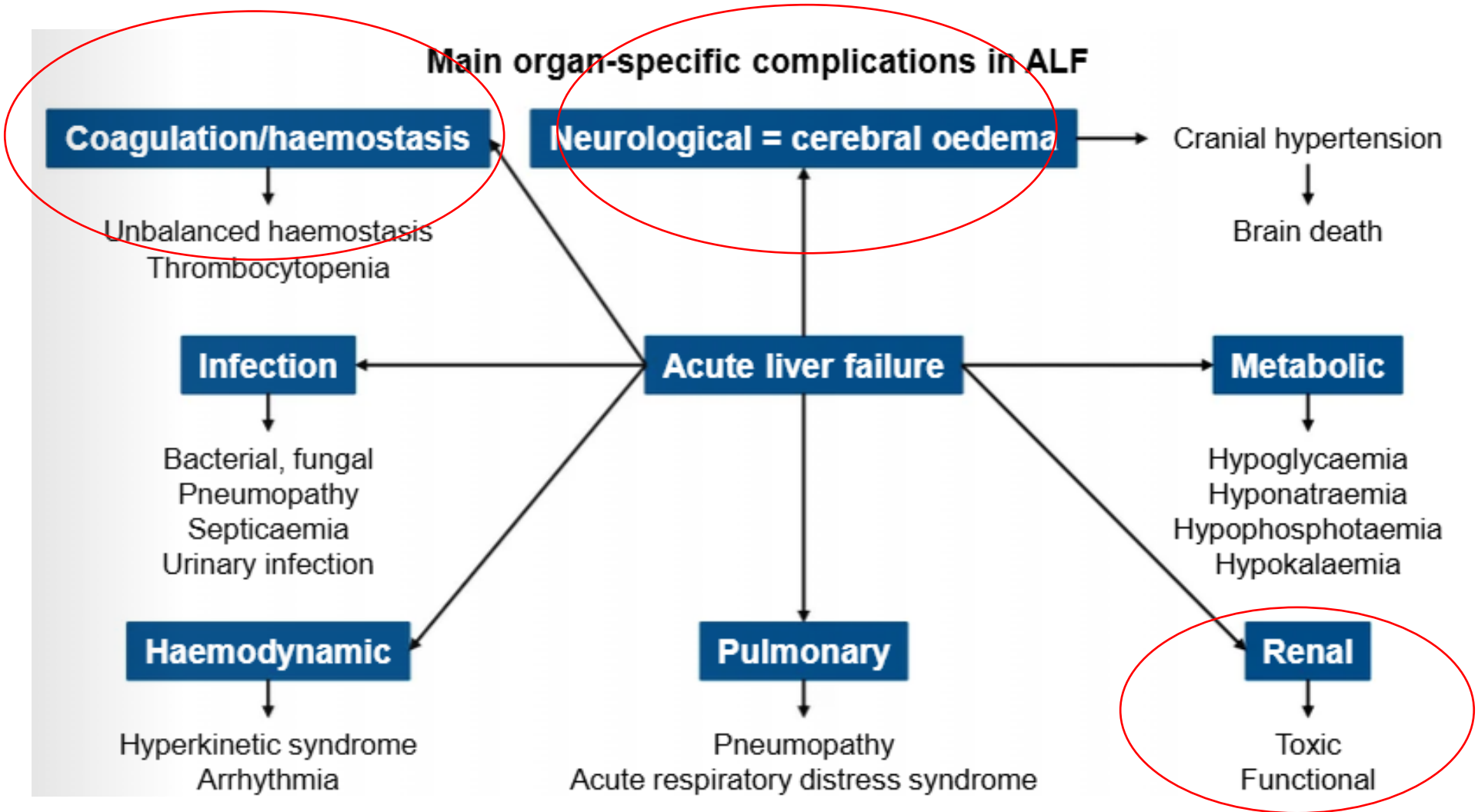
Paracetamol and hyperacute aetiologies	Non-paracetamol
Arterial pH <7.30 or HCO ₃ <18	pH <7.30 or HCO ₃ <18
INR >3.0 day 2 or >4.0 thereafter	INR >1.8
Oliguria and/or elevated creatinine	Oliguria/renal failure or Na <130 mmol/l
Altered level of consciousness	Encephalopathy, hypoglycaemia or metabolic acidosis
Hypoglycaemia	Bilirubin >300 µmol/l (17.6 mg/dl)
Elevated lactate unresponsive to fluid resuscitation	Shrinking liver size

TRATTAMENTO

- **Immediate measures**
 - Transfer to a specialized unit early
 - Evolution of ALF is highly unpredictable
 - Experience of specialized units is required to improve patient outcomes

Recommendations	Grade of evidence	Grade of recommendation
Diagnosis of ALF should be always considered with respect to the full clinical picture ; appropriate investigations and discussion with a tertiary centre should be undertaken. This is especially important in cases of subacute clinical course	III	1
Frequent senior clinical review (twice daily minimum) and assessment of physiological parameters, blood results and metabolic status should be carried out	III	1
Hourly urine output should be assessed as a marker of renal function, alongside creatinine	III	1
Clinical deterioration with extrahepatic organ involvement should result in transfer to critical care and tertiary centre	III	1

TRATTAMENTO



TRATTAMENTO

SE PEGGIORAMENTO NEUROLOGICO:

mortalità >50–70% senza trapianto

TRAPIANTO DI FEGATO (i criteri per il trapianto sono diversi in caso di ingestione di tossine fungine rispetto ai normali)

Tecniche di depurazione extracorporea : terapia a ponte fino al trapianto

- Molecular Adsorbent Recirculating System – MARS
- Plasmaferesi: Fractionated Plasma Separation and Adsorption System - FPSA

DECISIONE SU TRAPIANTO

- **IMPORTANTE:** valutare chi necessita di OLT e chi può sopravvivere senza
 - **CRITERI PROGNOSTICI** da applicare precocemente per la valutazione del paziente
 - **TIMING:** necessità di listing urgente con priorità NAZIONALE
 - **MATCHING** con donatore giusto
-

TRAPIANTO EPATICO

A			
Factor	Clichy [323]	Kings College [321]	Japanese [6]
Age [†]	+	+	+
Aetiology	-	+	-
Encephalopathy [†]	+	+	+
Bilirubin [*]	-	±	+
Coagulopathy [†]	+	+	+

B

King's College criteria

ALF due to paracetamol

- Arterial pH <7.3 after resuscitation and >24 h since ingestion
- Lactate >3 mmol/L or
- The 3 following criteria:
 - Hepatic encephalopathy >grade 3
 - Serum creatinine >300 µmol/L
 - INR >6.5

ALF not due to paracetamol

- INR >6.5 or
- 3 out of 5 following criteria:
 - Aetiology: indeterminate aetiology hepatitis, drug-induced hepatitis
 - Age <10 years or >40 years
 - Interval jaundice-encephalopathy >7 days
 - Bilirubin >300 µmol/L (17.5 mg/dl)
 - INR >3.5

Beaujon-Paul Brousse criteria (Clichy)

- Confusion or coma (hepatic encephalopathy stage 3 or 4)
- Factor V <20% of normal if age <30 year
or
- Factor V <30% if age >30 year

[†] Factors common to all prognostic models.
^{*} Bilirubin not included in paracetamol criteria.

Fattori prognostici negativi:
 Encefalopatia > grado III
 INR > 6.5
 Creatinina > 3.4 mg/dL

TRAPIANTO EPATICO

CRITERI SPECIFICI PER ALF DA FUNGHI:

- **Criteri di Escudie:**
 - Indice di protrombina inferiore al 10% del valore normale (**INR \approx 6**) a **4 giorni** o più dall'ingestione.
 - valutare per trapianto se l'esordio della **diarrea è avvenuto entro 8h dall'ingestione dei funghi**
- **Criteri di Ganzert:** dal giorno 3: riduzione del tempo di protrombina (o indice di protrombina) al 25% o meno del valore normale, entro 3-10 giorni dall'ingestione + aumento della creatinina sierica $\geq 1,2$ mg/dL nello stesso arco temporale

Alcuni studi hanno riscontrato che i criteri di Ganzert risultano meno accurati nel predire esiti fatali rispetto ad altri criteri, soprattutto nei casi di avvelenamento da *Amanita phalloides*.

TRAPIANTO EPATICO

- VALUTAZIONE PSICOLOGICA / SUPPORTO: spesso difficile per il tempo a disposizione (emergenza e presenza di EPS). Valutare la compliance attesa, la situazione familiare.
Essenziale ottenere informazioni dalla famiglia, amici, **MMG**.
 - **CONTROINDICAZIONI A OLT:**
 - danno cerebrale irreversibile (presenza persistente di pupille bilaterali non reattive, assenza di ventilazione spontanea, perdita del flusso nell'arteria cerebrale media o perdita della differenziazione tra sostanza grigia e bianca, e segni di erniazione uncale)
 - Condizioni di salute fisica (estrema fragilità), età avanzata
 - malattie cardiache e respiratorie
 - neoplasie recenti ed estese
 - pancreatite e sepsi grave non responsiva al trattamento
 - Alcune controindicazioni classiche all'OLT nelle epatopatie croniche possono essere temporaneamente accantonate (tentativo di suicidio, il consumo attuale di alcol o la tossicodipendenza, una vita psicosociale disorganizzata, l'età)
 - **Sopravvivenza >80% (87%) a un anno** con trapianto tempestivo
-

PREVENZIONE

- Educazione al riconoscimento dei funghi
 - Campagne di sensibilizzazione nei periodi a rischio
 - In caso di dubbio, **mai consumare** funghi raccolti in autonomia
-

CONCLUSIONI

- L'epatite fulminante da funghi è una condizione **rara, grave ma prevenibile**
 - **Diagnosi e trattamento tempestivi** sono fondamentali (CAV)
 - **Il trapianto epatico** rappresenta spesso l'unica opzione nei casi avanzati
 - **Precoce** allerta del Centro Trapianti – prima che le condizioni si deteriorino
-



*Il trapianto
è Vita*

**Sostenere
la ricerca scientifica
significa salvare
vite umane**

Associazione
Amici del Trapianto di Fegato Onlus
c/o ASST Papa Giovanni XXIII
Piazza OMS 1 - 24127 Bergamo
CF 95144320165

035.267.3439 / 3398

gastroenterologia.dayservice@asst-pg23.it

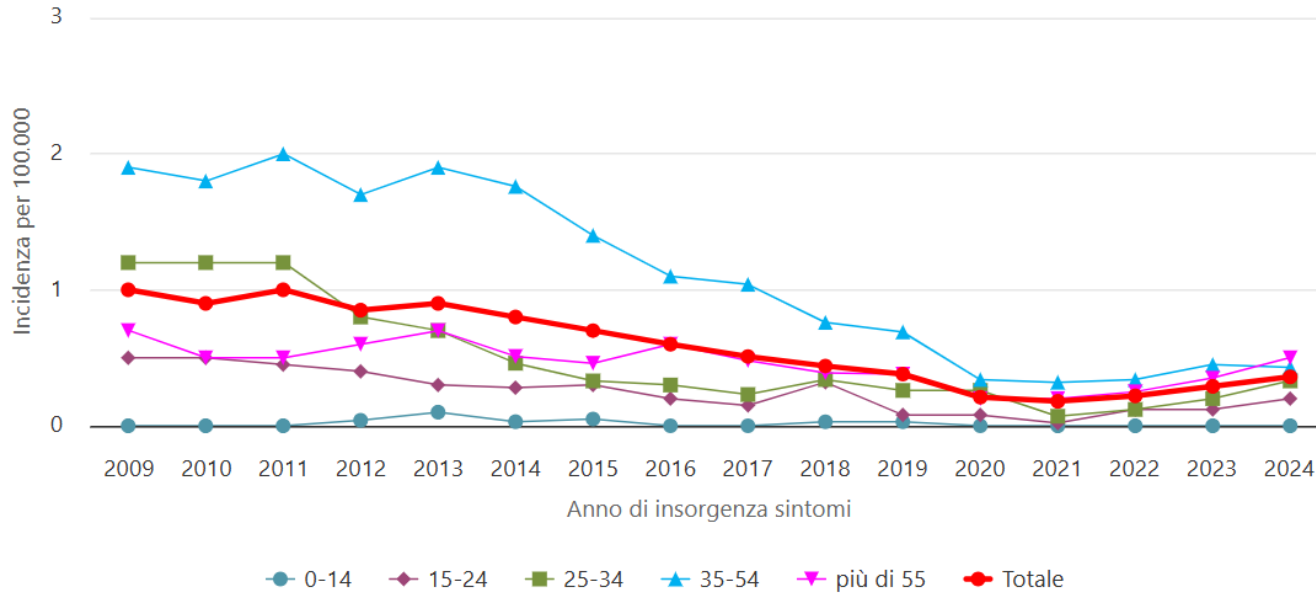
CENTRO TRAPIANTI BERGAMO



CONCLUSIONI – prevenzione e referral

Andamento temporale epatite B

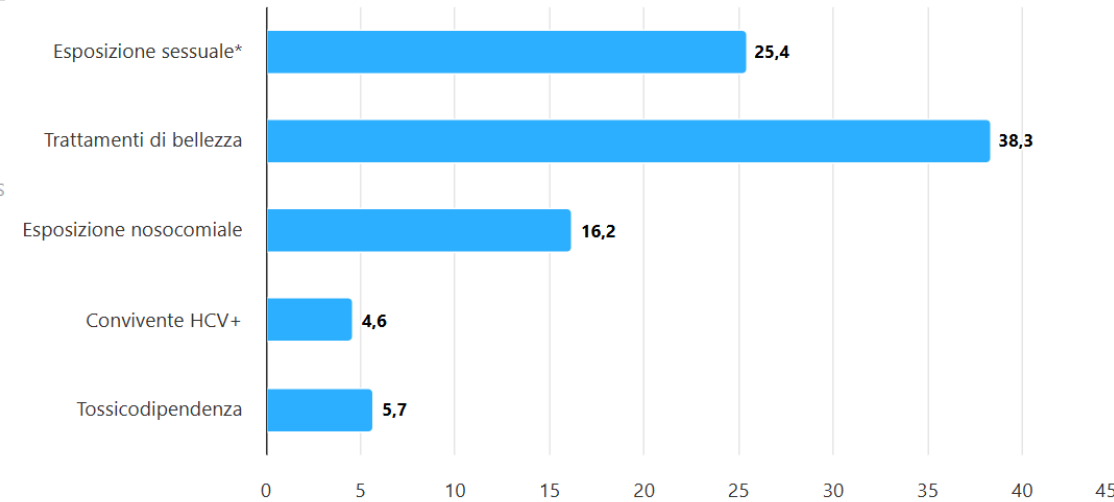
Incidenza per classe di età



Seieva - ISS

Fattori di rischio

(2024)



Seieva

CONCLUSIONI – prevenzione e referral

Referral precoce per trapianto

MELD >10

EPATOCARCINOMA – prima diagnosi

Protocolli:

ccK

metastasi epatiche da k colon

STIAMO ARRUOLANDO PER STUDI CLINICI aloglio@asst-pg23.it

- HDV – 3 STUDI, oltre a programma Bulevirtide off-label per cirrosi scompensata
- Epatite cronica metabolica (fibrosi avanzata o cirrosi) – 4 STUDI
- Cirrosi alcolica attiva, anche scompensata, <65 anni – 1 STUDIO
- PBC con prurito
- AIH – 1 studio

REGISTRI: CBP, CSP, AIH, HDV, PFIC

RETE MALATTIE RARE (ERN) e VASCOLARE EPATICA (VALDIG)

