

Ann. Mus. civ. Rovereto	Sez.: Arch., St., Sc. nat.	Suppl. vol. 4 (1988)	29-52	1989
-------------------------	----------------------------	----------------------	-------	------

G. CANTELLI FORTI & M. DE GIACOMO

CARATTERISTICHE E MECCANISMI DEGLI AVVELENAMENTI DA FUNGHI

Riassunto - G. CANTELLI FORTI & M. DE GIACOMO - Caratteristiche e meccanismi degli avvelenamenti da funghi.

Probabilmente meno di cento specie di funghi su un numero totale di alcune migliaia sono in grado di provocare effetti tossici nell'uomo e, di queste, meno di una dozzina sono normalmente associate ad eventi letali. Inoltre, tra i funghi velenosi esiste un'enorme variabilità nel contenuto quantitativo (ed anche talvolta qualitativo) di tossine e ciò principalmente in relazione alle fasi di maturazione ed alle condizioni di crescita che possono presentare differenze rimarchevoli anche entro aree geografiche limitate. Pertanto, per aree geografiche estremamente distanti e separate tra loro, sono descritte differenti «varietà chimiche» di uno stesso tipo di fungo, che da una parte è in grado di provocare gastroenteriti o altri eventi tossici e dall'altra è apprezzato ai fini commestibili. Alcuni funghi contengono più di un tipo di tossina e quindi, in caso di avvelenamento, potrà comparire una sola sindrome se una tossina è preminente oppure più sindromi con quadri sintomologici talora confusi. Esiste inoltre una sorprendente variabilità nella risposta che consegue l'assunzione di funghi velenosi e questo per differenze individuali principalmente nell'assorbimento gastroenterico, del metabolismo, nella sensibilizzazione allergica, ma anche per l'età, abitudini alimentari, metodi di preparazione del cibo, ecc.

È quindi assai complicato organizzare schematicamente gli avvelenamenti da funghi. Tuttavia, con questa relazione introduttiva agli aspetti clinici, si intende fornire nozioni di base sulle caratteristiche degli avvelenamenti da funghi e sui meccanismi d'azione che sottendono l'evento tossico. Il discorso pertanto si articolerà sulle principali sindromi da funghi velenosi quali la sindrome falloidea, elvellica, muscarinica, resinoida, micoatropinica, orellanica, coprinica e narcotiniana.

INTRODUZIONE

Il micetismo è noto da secoli, tuttavia negli ultimi anni i casi di avvelenamento da funghi sono divenuti più frequenti a causa della crescente diffusione del consumo di specie selvatiche.

Da un punto di vista tossicologico il micetismo presenta il più delle volte caratteristiche particolari che si distinguono dai problemi che si incontrano nelle altre emergenze tossicologiche. Come si analizzerà di seguito, diverse variabili dipendenti dalla specie in relazione all'*habitat* e dipendenti dal soggetto intossicato entrano in gioco, ed inoltre il medico raramente è aiutato nell'identificazione del fungo ingerito.

Su un numero totale di alcune migliaia di specie di funghi presenti in natura, meno di cento sono in grado di provocare effetti tossici nell'uomo e, di queste, meno di una dozzina sono state associate ad eventi letali.

TOSSINE PRESENTI NEI FUNGHI

Negli ultimi decenni sono notevolmente incrementati gli interessi scientifici sulle tossine vegetali e le ricerche sono state in gran parte indirizzate alla conoscenza dei loro effetti, sia per chiarire gli aspetti tossicologici sia per eventuali loro impieghi in biologia ed in medicina.

Nel caso dei funghi sono stati particolarmente studiati gli octapeptidi ciclici contenuti in specie di *Amanita* e gli indoli isolati nelle *Psilocibe*; meno studiate risultano invece altre tossine.

In relazione al contenuto di tossine i funghi velenosi possono pertanto essere suddivisi in tre gruppi:

I gruppo - Comprende quei funghi le cui tossine sono state isolate e caratterizzate chimicamente (per es.: ciclopeptidi nelle specie *Amanita*, indoli nelle *Psilocibe*; muscarina nelle *Clytocibe* ed *Inocybe*; metilidrazina nella *Gyromitra esculenta*; acido ibotenico, muscimolo e muscazone nell'*Amanita muscaria*; tossina del *Coprinus atramentarius* responsabile dell'effetto Antabuse-simile).

II gruppo - Comprende quei funghi le cui tossine sono state isolate, ma non ancora completamente caratterizzate da un punto di vista chimico (per es.: orellanina e congeneri nel *Cortinarius orellanus*; virosina, emolisine termolabili e proteine cardiotoxiche nell'*Amanita virosa*).

III gruppo - Comprende quei funghi per i quali è nota una sintomatologia velenosa, ma non si conosce ancora la natura delle tossine (per es.: *Paxillus involutus*, *Tricholoma paxillinum*, *Chlorophyllum molybdites*, *Lactarius torminosus*, *Agaricus hortensis*).

Tra i funghi velenosi esiste un'enorme variabilità nel contenuto quantitativo, e talvolta anche qualitativo, di tossine e ciò principalmente in relazione alle fasi di maturazione ed alle condizioni climatiche ed ambientali di sviluppo che possono determinare differenze rimarchevoli anche entro aree geografiche limitate. Per aree geografiche estremamente distanti e separate tra loro, sono descritte differenti «varietà chimiche» di una stessa specie di fungo fino al limite che, da una parte, un fungo viene bandito in quanto causa di intossicazioni, dall'altra viene consumato nell'alimentazione.

Nella Tabella 1 come esempio sono riportati, i valori quantitativi di amatoxine e fallotoxine determinati in varie specie di funghi raccolti in paesi europei e negli U.S.A. Si può notare l'esistenza di enorme variabilità nel contenuto quantitativo delle tossine, che non è correlato alla provenienza continentale, come ad esempio dimostrato dall' α -Amanitina presente nei due campioni di Hirschhorn (Germania) che è risultata 0,1 e di 1,1 mg/g peso secco rispettivamente o da Ashland e Seattle (U.S.A.) che è stato di 0,9 mg/g peso secco in un caso e tracce nell'altro.

Da parte dell'uomo esiste poi una sorprendente variabilità nella risposta che consegue l'assunzione di funghi. Differenze individuali di tipo genetico, variabilità nell'assorbimento gastroenterico, nella cinetica e nel metabolismo, nella sensibilizzazione allergica sono alla base di risposte tossiche a funghi commestibili (ad es.: parestesia e tetano conseguenti all'assunzione di *Scleroderma aurantium*; diarrea da *Agaricus campestris* nel deficit genetico dell'enzima trialosi nell'intestino; gravi anemie con complicanze renali da *Paxillus involutus* e *Boletus edulis*) o alla mancata risposta tossica a specie velenose (ad es.: *Gyromitra esculenta* mangiato crudo). Talvolta differenti abitudini alimentari ed i metodi di preparazione del cibo spiegano la commestibilità di un fungo altrove classificato velenoso. L'età, infine, è una variabile estremamente importante nell'avvelenamento da funghi. I bambini sono soggetti particolarmente a rischio per la difficoltà nel ricompensare uno sbilancio idrico-salino conseguente a vomito e diarrea.

SINDROMI DA FUNGHI

Non sempre in caso di avvelenamento da funghi la sintomatologia rispecchia la sindrome descritta per una specifica tossina e ciò per la presenza contemporanea di concentrazioni attive di più tossine presenti in uno stesso fungo o in più funghi ingeriti contemporaneamente.

È quindi assai complicato organizzare schematicamente gli avvelenamenti da funghi.

Tuttavia, con questa relazione introduttiva agli aspetti clinici, si intendono fornire nozioni di base sulle caratteristiche degli avvelenamenti da funghi e sui

CONTENUTO DI AMATOSSINE E FALLOTOSSINE IN FUNGHI SECCHI
PROVENIENTI DA VARIE AREE GEOGRAFICHE

Tabella 1

Specie e luogo	Quantità (ng/g peso secco)							
	α-Amanitina	β-Amanitina	γ-Amanitina	Fallacidina	Fallisacina	Fallisina	Falloidina	
<i>Amanita phalloides</i>								
Hirschhorn, Germania	<0,1	<0,1	0	1,7	0,9	0,1	1,1	
Hirschhorn, Germania	1,1	0,7	0,2	1,7	1,2	0,2	1,1	
Harz Mountains, Germania	1,2	0,8						
Heidelbergl, Germania	0,9	0,6	0,1	1,9	1,3	0,1	1,0	
Trento, Italia	1,0	1,2	0,1	1,2	3,0	0,4	0,5	
Ashland, U.S.A.	0,9	1,5						
Seattle, U.S.A.	Tracce	1,9	0,08	4,3			1,7	
New York, U.S.A.	1,2	1,7	0,29	2,8			1,2	
New Jersey, U.S.A.	1,0	2,3						
<i>Amanita virosa</i>								
Trento, Italia	1,2	0	0	1,5	<0,1	<0,1	2,1	
Smoland, Svezia	1,4	0	0	0,7	0	0	2,1	
Huntsville, U.S.A.	<0,1	0						
<i>Amanita verna</i>								
Würzburg, Germania	0,3	0,2	<0,1		<0,1	0	0,5	
Highlands, U.S.A.	0,3	Tracce						
Bergen, U.S.A.	<0,1	0						
Tennessee, U.S.A.	<0,1	0						
Huntsville, U.S.A.	1,4	0,3						
Huntsville, U.S.A.	0,6	0,3						
Delaware, U.S.A.		Tracce						
<i>Amanita bisporigera</i>								
Cades Cove, U.S.A.	3,5	1,5						
Gatlinburg, U.S.A.	2,6	0,8						
Toxaway Gorge, U.S.A.	1,8	0,5						
Michigan, U.S.A.	1,8	0,6	Tracce				0,85	
<i>Galerina marginata</i>								
Einsiedeln, Svizzera	0,4	0,1	0	0	0	0	0	

meccanismi d'azione che sottendono l'evento tossico. Verranno pertanto discusse le principali sindromi da funghi velenosi:

1) falloidea, 2) elvellica, 3) muscarinica, 4) resinosa, 5) micoatropinica, 6) orellanica, 7) coprinica e 8) narcotiniana.

1) *Sindrome falloidea*

Certe specie del genere *Amanita* sono responsabili della maggior parte degli avvelenamenti mortali da ingestione di funghi. Lo schema riassuntivo di questa sindrome è riportato nella Tabella 2.

Dalle *Amanite* sono state isolate una glicoproteina, la fallolisina e due principali gruppi di ciclopeptidi tra loro correlati, le falloidine (eptapeptidi) e le amanitine (octapeptidi), che sono stati in seguito ritrovati anche in altre specie (*Coinocybe filaris* e nei generi *Agaricus*, *Boletus* e *Cantharellus* in tracce).

La fallolisina è una glicoproteina termolabile, denaturabile con l'alcool e non è acidoresistente e pertanto non ha alcun ruolo nell'avvelenamento dell'uomo. Tuttavia come principio attivo è in grado di alterare la membrana cellulare e provocare, ad esempio, emolisi dei globuli rossi, con un meccanismo d'azione non ancora chiarito.

SINDROME FALLOIDEA

Tabella 2

PRINCIPALI FUNGHI RESPONSABILI

Amanita phalloides, *Amanita verna*, *Amanita capensis*, *Amanita virosa* (*Lepiota cristata*).

TOSSINE

Fallostossine: falloidina, falloina, fallacidina, fallisina, fallisacina, fallicina.

Amatossine: α, β, γ, ε-amanitine, amanina, amanullina (tossicità scarsa o nulla).

TEMPO DI INCUBAZIONE: 6 - 12 ORE

CLINICA

Sintomatologia gastroenterica, insufficienza epatica acuta, insufficienza renale acuta.

ANATOMIA PATOLOGICA

Necrosi epatica massiva, miocardosi torbido-grassa, anemia emolitica, necrosi tubulare renale.

Le fallotossine, delle quali la falloidina è stata la prima isolata, sono eptapeptidi ciclici che hanno un ponte tioetere tra la cisteina ed il triptofano (Fig. 1). Nella Tabella 3 sono riportati i tipi di fallotossine isolate ed il loro contenuto in varie specie di *Amanita*. Sono molecole a scarsa capacità di penetrazione cellulare ed, in particolare, non entrano nelle cellule dell'epitelio gastroenterico e ciò spiega l'impossibilità dell'avvelenamento per via orale. Nell'avvelenamento da *Amanita phalloides* mancano i segni precoci di danno epatico. Infatti quando le fallotossine vengono iniettate nell'animale per via parenterale, esse penetrano solo negli epatociti e rapidamente causano fuoriuscita di calcio e potassio con alterazione dell'ambiente ionico cellulare e conseguente morte delle cellule. Il legame con l'actina polimerica od oimerica impedisce la depolarizzazione ad actina globulare, mentre il legame con l'actina posta al di sotto della membrana esterna degli epatociti provoca un'alterazione della membrana con conseguente fuoriuscita dalla cellula del calcio e del potassio. L'animale muore in poche ore.

È interessante osservare che nell'*Amanita phalloides* è stato isolato un decapeptide, l'antamanide (Fig. 2) che è in grado di svolgere un'azione antidotica

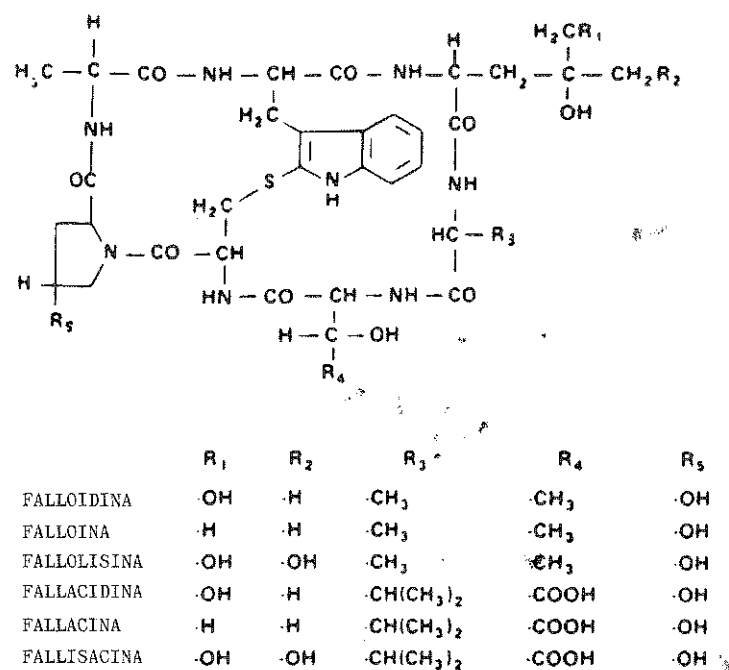


Fig. 1 - Formule di struttura delle fallotossine.

CONTENUTO DI TOSSINE IN SPECIE DI AMANITA

Tabella 3

	mg/25 g fungo fresco		mg/2 g fungo fresco		
	<i>Amanita phalloides</i>	<i>Amanita phalloides</i>	<i>Amanita verna</i>	<i>Amanita virosa</i>	<i>Galerina marginata</i>
A) FALLOTOSSINE					
Fallacidina	3,7	2,4	3,8	3,8	—
Fallacina	0,2	0,8	—	—	—
Falloidina	2,0	0,9	—	4,1	—
Falloina	—	Tracce	—	—	—
Fallisacina	2,6	6,0	<0,1	0,1	—
B) AMATOSSINE					
α-Amanitina	1,8	2,0	0,5	2,3	0,8
β-Amanitina	1,2	2,3	0,4	—	<0,1
γ-Amanitina	0,2	0,2	<0,1	—	—
Amanina	0,6	Tracce	—	—	—

nei confronti delle fallotossine. Sfortunatamente la sua azione si esplica solo se è somministrato prima o almeno in contemporanea con le fallotossine.

Le amatossine differiscono dalle fallotossine in quanto hanno un gruppo aspartico inserito tra la cisteina e l'idrossiprolina ed un più elevato stato di ossidazione dell'inusuale cisteina al legame 6-idrossitriptofano. I rimanenti quattro aminoacidi sono del tutto variabili, ma sono caratterizzati dalla frequenza di inu-

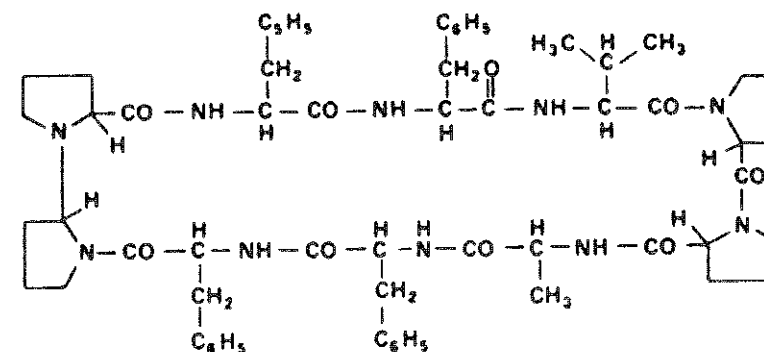
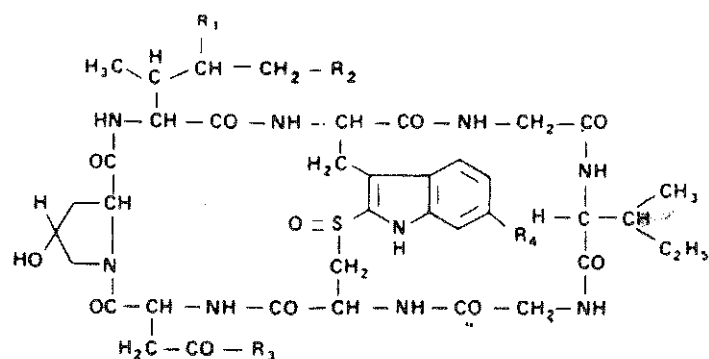


Fig. 2 - Formula di struttura dell'Antamanide.

suali leucine ed isoleucine idrossilate. Sono note almeno 5 tossine (α , β , γ , ϵ -amanitina e l'amanina) e la non tossica amanullina (Fig. 3).

Nella Tabella 3 sono riportati dati relativi al contenuto di amatossine in varie specie di *Amanita*. Le amanitine penetrano nelle cellule intestinali e di conseguenza, causano una sintomatologia gastro-enterica e vengono assorbite in circolo. Esse sono responsabili delle lesioni cellulari presenti nell'avvelenamento da *Amanita phalloides* e congeneri. Danneggiano le cellule in cui sono in grado di penetrare, e pertanto gli epatociti, ma anche le cellule dei tubuli prossimali del rene.

Svolgono la loro azione a livello del nucleo cellulare ed in pochi minuti si osserva frammentazione dei nucleoli e condensazione della cromatina che si ammassa sulla superficie interna della membrana nucleare. Il contenuto nucleare di RNA è, dopo un'ora, già diminuito per inibizione dell'RNA polimerasi nucleare che sintetizza l'RNA messaggero. In particolare l'azione è rivolta verso gli enzimi della classe B che sono localizzati nel nucleoplasma e sono responsabili della sintesi dell'RNA nucleare eterogeneo, di cui una parte è precursore dell'RNA messaggero. Questi enzimi sono inibiti a concentrazioni molto basse di α -amanitina (10^{-9} - 10^{-8}). Gli enzimi della classe C, ritrovati nelle frazioni nu-



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
α -AMANITINA	OH	OH	NH ₂	OH
β -AMANITINA	OH	OH	OH	OH
γ -AMANITINA	OH	H	NH ₂	OH
ϵ -AMANITINA	OH	H	OH	OH
AMANINA	OH	OH	OH	H
AMANULLINA	H	H	NH ₂	OH

Fig. 3 - Formule di struttura delle Amatossine.

cleari e nelle frazioni citoplasmatiche, sono inibiti dalla α -amanitina a concentrazioni più elevate (10^{-5} - 10^{-4}). Al contrario gli enzimi della classe A, localizzati nei nucleoli e responsabili della sintesi dei precursori dell'RNA ribosomiale, non sono inibiti dall' α -amanitina. Nella Tabella 4 sono riportati a confronto i dati dell'attività *in vivo* e dell'attività *in vitro* sull'RNA polimerasi di amanitine.

CONFRONTO TRA L'INIBIZIONE *IN VITRO* DI RNA POLIMERASI E L'ATTIVITÀ *IN VIVO* DI AMATOSSINE

Tabella 4

Tossina	Concentrazione (nmoli)	% Inibizione di RNA polimerasi	DL ₅₀ nel topo (mg/Kg i.p.)
α -Amanitina	5	50	0,3
β -Amanitina	5	43	0,4
Amanina	5	31	0,5
Falloidina	50.000	0	2,0

Esistono analogie con il meccanismo d'azione della rifampicina. È interessante tuttavia osservare la tossicità selettiva che esiste tra l'antibiotico, che inibisce l'RNA polimerasi batterica e non quella dei mammiferi, e le amanitine che sono attive nei mammiferi e negli eucarioti inferiori (funghi) e che non sono in grado di agire sull'RNA polimerasi batterica.

L'effetto tossico delle amanitine è in parte anche influenzato dalla loro farmacocinetica, in quanto dall'ultrafiltrato glomerulare esse vengono parzialmente riassorbite nel sangue. Ciò ovviamente comporta un maggior tempo di permanenza nell'organismo. La Tabella 5 riporta la tossicità dell' α -amanitina

TOSSICITÀ DELL' α -AMANITINA

Tabella 5

	DL ₅₀ mg/Kg
Cavia	0,05 (i.p.)
Uomo	0,10 (p.o)
Cane	0,15 (i.p.)
Topo	0,30 (i.p.)
Ratto	2,00 (i.p.)
Rana, rospo	15,00 (i.p.)
Batteri	Inattiva

determinata in varie specie animali. Si può osservare che il ratto presenta tra i mammiferi il valore di DL50 più elevato, e ciò probabilmente è dovuto al minore riassorbimento tubulare dell' α -amanitina.

Il tentativo di stimolare la formazione di anticorpi nel coniglio, ha evidenziato che il complesso albumina-amanitina accentua la tossicità di questa, anche perchè ne prolunga il t 1/2 nel sangue.

Infine, un confronto tra la potenza dell'effetto delle fallotossine e delle amatossine può essere fatto osservando nella Tabella 6 i valori delle DL₅₀ determinate per via parenterale nel topo; risulta evidente che le amatossine sono più potenti delle fallotossine. Tuttavia queste agiscono più prontamente (1-2 h), mentre le amatossine richiedono una latenza di almeno 15 ore.

2) *Sindrome elvellica*

Questa sindrome, descritta più frequentemente in avvelenamenti avvenuti in Europa dell'est, meno frequentemente in Italia e Francia e raramente negli USA, è provocata da funghi del genere *Gyromitra esculenta* e *Sarcosphaera coronaria*. Nella Tabella 7 è riportato schematicamente il quadro dell'intossicazione.

Nella Fig. 4 è riportata la formula della pro-tossina giromitrina e del suo prodotto di idrolisi monometildrazina, che si ritiene sia la forma attiva responsabile nell'avvelenamento umano. Nei funghi in precedenza ricordati il contenuto di giromitrina è di 1,2-1,6 g per Kg di fungo fresco, mentre nei funghi secchi il contenuto è di circa 3 mg/Kg (il principio attivo è volatile).

Per via orale la DL50 nel coniglio è pari a 50 mg/Kg, mentre una dose di 0,5 mg/Kg/die per 90 giorni non causa significativi effetti. La determinazione

SINONIMI

Sindrome giromitrica, Sindrome emolitica.

FUNGHI RESPONSABILI

Gyromitra esculenta, Sarcosphaera coronaria.

TOSSINE

Giromitrina

TEMPO DI INCUBAZIONE: 10 - 24 ORE

CLINICA

Sintomatologia gastroenterica, sindrome emolitica con insufficienza renale, insufficienza epatica.

ANATOMIA PATOLOGICA

Necrosi epato-cellulare, anemia emolitica, nefrosi emoglobinurica.

del tempo di emoglobina nel sangue può essere utile per evidenziare l'esposizione alla monometildrazina. Questo composto interferisce a livello enzimatico causando interruzione di importanti processi biochimici ed inoltre è in grado di interferire sui livelli del neurotrasmettitore GABA provocando convulsioni. A livello renale causa nel coniglio degenerazione delle cellule tubulari del rene. Infine è stata evidenziata un'azione teratogena e cancerogena nei roditori.

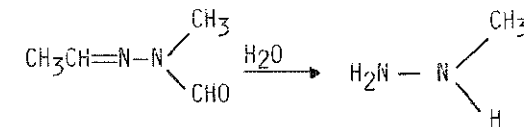


Fig. 4 - Conversione idrolitica della Giromitrina a monometildrazina.

VALORI DI DL₅₀ (mg/Kg) DI TOSSINE DELL'AMANITA
DETERMINATI NEL TOPO PER SOMMINISTRAZIONE PARENTERALE

Tabella 6

Fallotossine		Amatossine	
Fallacidina	1,5	α -Amanitina	0,3
Fallisacina	4,5	β -Amanitina	0,4
Fallacina	1,5	γ -Amanitina	0,15
Falloidina	2,0	ϵ -Amanitina	0,5
Falloina	1,8	Amanina	0,5
Fallisina	2,5		
Morte entro 1-2 ore		Morte dopo 15 ore	

3) *Sindrome muscarinica*

Il quadro dell'intossicazione è riportato nella Tabella 8. La muscarina è una tossina presente a varie concentrazioni in molti funghi, ma a dosi sufficienti per creare effetti tossici solo in certe specie di *Inocybe* e *Clitocybe* (Tabella 9). Nella *Amanita muscaria* e nell'*Amanita pantherina* la concentrazione della tossina è così bassa (0.003%) da non avere alcun ruolo nell'intossicazione da questi funghi.

La muscarina agisce in quella porzione del Sistema Nervoso Periferico che utilizza l'acetilcolina come mediatore chimico. Essa è dotata degli elementi strutturali essenziali che sono coinvolti nel legame del mediatore naturale al recettore colinergico (Fig. 5). I recettori attivati da essa sono appunto chiamati muscarinici. Mentre le acetilcolinesterasi rapidamente rimuovono per idrolisi il mediatore naturale, esse non sono in grado, nonostante l'affinità, di rimuovere la muscarina, che pertanto agisce per tempi più lunghi.

SINDROME MUSCARINICA

Tabella 8

SINONIMI

Sindrome colinergica, sindrome sudoripara.

PRINCIPALI FUNGHI RESPONSABILI

Clitocybe rivulosa, *Clitocybe rimbosa*, *Clitocybe dealbata*, *Inocybe patouillardii*.

TOSSINE

Muscarinica

TEMPO DI INCUBAZIONE: 15 MINUTI - 1 ORA

CLINICA

Sintomatologia gastroenterica, sudorazione, ipersecrezione salivare, nasale e lacrimale, bronchiale, ipotensione, dispnea, turbe psichiche.

ANATOMIA PATOLOGICA

Assenza di particolari alterazioni.

CONCENTRAZIONE DI MUSCARINA NEI FUNGHI

Tabella 9

A) *Concentrazione elevata*: 1-0,5% peso secco

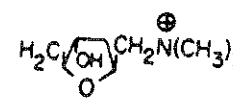
Inocybe obscuroides, *Inocybe napipes*

B) *Concentrazione alta* : 0,5-0,1% peso secco

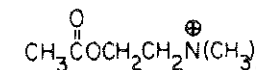
<i>Inocybe umbrina</i>	<i>Inocybe mixtilis</i>
<i>Inocybe lilacina</i>	<i>Inocybe aglutinata</i>
<i>Inocybe sororia</i>	<i>Inocybe substricta</i>
<i>Inocybe geophylla</i>	<i>Inocybe griseolilacina</i>
<i>Inocybe pallidipes</i>	<i>Clitocybe dealbata</i>
<i>Inocybe pudica</i>	<i>Clitocybe rivulosa</i> (mycelia)

C) *Concentrazione bassa*

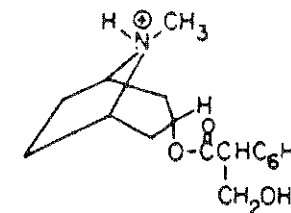
<i>Inocybe fastigiata</i>	(0,01%) peso secco
<i>Inocybe patouillardii</i>	(0,04%) peso secco
<i>Inocybe umbrina</i>	(0,003%) peso secco
<i>Amanita muscaria</i>	(0,0003%) peso secco



L-(+)-MUSCARINA



ACETILCOLINA



ATROPINA

Fig. 5 - Formule di struttura della muscarina, dell'acetilcolina e dell'atropina.

Gli effetti farmacologici della muscarina sono comunque bene conosciuti. I sintomi dell'intossicazione compaiono in genere entro 15-60 min. dall'ingestione e comprendono salivazione, lacrimazione, nausea, vomito, cefalea, disturbi visivi, coliche addominali, diarrea, broncospasmo, bradicardia, ipotensione e shock. L'atropina (2 mg per via parenterale) è l'antidoto specifico per bloccare efficacemente tali effetti.

4) *Sindrome resinoida*

Numerosi funghi sono in grado di produrre disturbi gastroenterici, in genere entro 1-3 ore dall'ingestione.

Nella Tabella 10 è riportato in sintesi il quadro dell'intossicazione. Nella Tabella 11 è riportato un ampio campione di specie gastro-entero-tossiche. Poco si conosce sulla chimica e la tossicologia di questi funghi, anche per mancanza

SINDROME RESINOIDE

Tabella 10

SINONIMI

Sindrome lividica, sindrome pardinica.

FUNGHI RESPONSABILI

Entoloma lividum, Tricholoma pardinum, Clitocybe olearia, Boletus satanas, Boletus purpureus, Lactarius torminosus, Russula emetica, Russula sanguinea, Russula lepida, Russula foetins.

TOSSINE

Corpi, chetonici, antrachinonici, resinoidi

TEMPO DI INCUBAZIONE: 1 - 3 ORE

CLINICA

Sintomatologia gastroenterica.

ANATOMIA PATOLOGICA

Modesta sofferenza epato-renale.

FUNGHI PIÙ COMUNEMENTE CAUSA DI GASTRO-ENTERITI

Tabella 11

Gruppo A - *Gravi intossicazioni*

Chlorophyllum molybdites (Lepiota marganii)
Entoloma lividum (Rodophyllus lividum, R. sinuatus)
Thricoloma pardinum
Clitocybe olearia (Clitocybe illudens)
Paxillus involutus

Gruppo B - *Lievi o transitorie intossicazioni*

Agaricus arvensis var. palustris e A. hondensis
Boletus eastwoodiae (B. pulcherimus)
Boletus miniatoolivaceus var. sensibilis
Boletus luridus
Boletus satanas
Gomphus floccosus (Chantharellus floccosus)
Gyromitra infula
Hebeloma crustuliniforme
Lactarius torminosus
Pholiota aurea (Togaria aurea)
Pholiota squarrosa
Ramaria formosa
Russula (varie specie)
Thricholoma irium (Clitocybe irina)
Verpa bohemica

di un valido modello animale di studio. In genere le tossine sono rappresentate da corpi chetonici, antrachinonici e sostanze resinoidi.

La *Clitocybe olearius* agisce come emetico, probabilmente per azione diretta sui centri bulbari del vomito, mentre il *Chlorophyllum molybdites* causa vomito e diarrea per azione diretta irritante sull'apparato gastro-enterico.

5) *Sindrome micoatropinica*

La sindrome da avvelenamento da *Amanita muscaria* e *Amanita pantherina* è riportata nella Tabella 12 ed è facilmente riscontrabile in Europa nei casi accidentali di avvelenamento da funghi. Più recentemente l'uso di questo fungo a scopo allucinogeno ha portato ad aumentare i casi di intossicazione con qualche

SINONIMI

Sindrome panterinica.

PRINCIPALI FUNGHI RESPONSABILI

Amanita muscaria, Amanita pantherina.

TOSSINE

Muscimolo

Muscazone

Acido ibotenico

Muscarina (talvolta presenta in piccole quantità).

CLINICA

Sintomatologia gastro-enterica, sintomatologia clinica, turbe nervose (convulsioni tonico-cloniche), perdita di coscienza, midriasi.

ANATOMIA PATOLOGICA

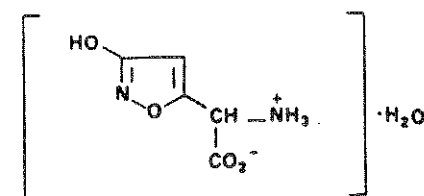
Assenza di particolari alterazioni.

raro caso mortale. Infatti, forme purificate di acido ibotenico e muscimolo provocano nell'uomo allucinazioni, delirio, spasmo muscolare e sonno.

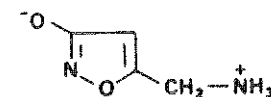
Come già detto, nonostante il nome, la muscarina è contenuta in questi funghi in dose non sufficiente per causare effetti tossici.

Non tutti i principi attivi presenti in queste specie sono probabilmente noti, tranne l'acido ibotenico, il suo prodotto di decarbossilazione muscimolo e il muscazone, che deriva per irradiazione (Fig. 6). Sono farmaci a rapida cinetica e già dopo 1 h sono dosabili nelle urine. Il muscimolo è la tossina ad azione centrale più sfruttata ed essa è in grado di alterare l'EEG, ma in maniera diversa rispetto l'LSD e la mescalina.

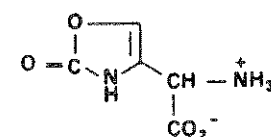
Né l'acido ibotenico né il muscimolo sembrano agire a livello del Sistema Nervoso Centrale sui recettori dell'acetilcolina, della dopamina e della 5-idrossitriptamina; il loro meccanismo d'azione sembra dipendere dall'attivazione del recettore GABA.



ACIDO IBOTENICO



MUSCIMOLO



MUSCAZONE

Fig. 6 - Formule di struttura dell'acido ibotenico, del muscimolo e del muscazone.

6) *Sindrome orellanica*

Avvelenamenti da *Cortinarius orellanus* sono principalmente descritti in Polonia ma anche in Francia, Germania ed Italia e negli ultimi anni l'incidenza è andata incrementando. Nella Tabella 13 è riportato un quadro sintetico della sindrome. L'avvelenamento induce un grave danno renale acuto che si manifesta dopo un prolungato periodo di latenza.

Al momento esistono solo ipotesi sulla natura delle tossine che comunque sembrano essere dei polipeptidi (orellanina).

7) *Sindrome coprinica*

Questa è provocata dal *Coprinus atramentarius*, un fungo considerato per anni commestibile. La sintomatologia tossica compare quando lo si assume in associazione con una bevanda alcolica.

Infatti il ciclopropanone contenuto nel fungo è in grado di interferire, ana-

SINDROME ORELLANICA

Tabella 13

PRINCIPALI FUNGHI RESPONSABILI

Cortinarius orellanus.

TOSSINA

Orellanina e altri polipeptidi.

TEMPO DI INCUBAZIONE: 2 - 17 GIORNI

CLINICA

Sintomatologia gastro-enterica, insufficienza renale, artralgie.

ANATOMIA PATOLOGICA

Necrosi rubulare renale, modesta sofferenza epato-cellulare, emorragie poliviscerali (casi gravi).

logamente al disulfiram (Antabuse), con il metabolismo dell'alcool inibendo la conversione dell'acetalonide in acetato e provocando quindi accumulo di acetaldeide stessa. Probabilmente il blocco dell'enzima acetaldeide-deidrogenasi è dovuto al prodotto d'idrolisi metabolica 1-aminociclopropanolo.

La sintomatologia Antabuse-simile che di seguito compare supporta questa interpretazione.

Un quadro sintetico della sindrome è riportato nella Tabella 14.

8) *Sindrome narcotiniiana*

Una varietà di triptamine 4-e 5-idrossilate, N-metilate sono state identificate nei funghi sino alla scoperta del potente allucinogeno psilocina e del suo estere fosfato psilocibina (Fig. 7) nella *Psilocibe mexicana*, successivamente ritrovati come tali e come derivati anche in specie di funghi reperibili in Italia (Tabella 15).

Il quadro di questa sindrome è riportato nella Tabella 16. Premesso che i principi attivi menzionati presentano azioni farmacologiche similari. Una dose orale di 1 mg di psilocibina provoca una soggettiva modificazione dello stato psichico in 30 minuti. Gli effetti sono in genere sensazioni piacevoli di disten-

sione intellettuale e fisica e di distacco dall'ambiente. Dosi di 6-20 mg determinano profonde modificazioni psichiche con distorsioni della percezione dello spazio e del tempo e della presenza in se stessi, compaiono illusioni ed allucinazioni; in particolare, gli effetti della psilocibina sono comparabili a quelli provocati dalla mescalina, LSD o da alcune amfetamine; se si analizza la Fig. 7 si può notare che esiste una relazione strutturale tra questi allucinogeni con le amine biogene del S.N.C. (dopamina e serotonina). Questo può supportare l'ipotesi che esse competano su uno stesso processo biologico. Si è inoltre dimostrata una tolleranza crociata tra la psilocibina e LSD.

La bufotenina, derivato del neurotrasmettitore serotonina, è stato dapprima ritrovato nella ghiandola della cute del rospo e successivamente identificato nell'*Amanita citrina* (15 g in 100 Kg) ed è un isomero della psilocina. Solo a dosi elevate la bufotenina è attiva nell'uomo per via orale (50 mg), per via endovenosa (20 mg) e per via intramuscolare. Tuttavia, istillata direttamente nel cervello è attiva a dosi basse.

La psilocina si concentra particolarmente nella corteccia cerebrale, nell'ippocampo e nel talamo.

Infine, in termini di potenza di effetto allucinogeno, la Tabella 17 offre un confronto tra psilocina, mescalina e LSD. Si può osservare che l'LSD è attiva

SINDROME COPRINICA

Tabella 14

PRINCIPALI FUNGHI RESPONSABILI

Coprinus atramentarius.

TOSSINE

Sostanza di attività simile al Disulfiram (sindrome Antabuse-simile).

TEMPO DI INCUBAZIONE: POCHE ORE

CLINICA

Vasodilatatore, dispnea, ipotensione in concomitanza con assunzione di alcool.

ANATOMIA PATOLOGICA

Assenza di particolari alterazioni.

SPECIE CONTENENTI PSILOCIBINA

Tabella 15

Specie	Luogo	Specie	Luogo
Conocybe cyanopus	U.S.A. (Nord-ovest)	<i>P. caerulescens</i> Murr. (var. <i>mazatecorum</i>)	Messico
<i>C. smithii</i>	Michigan	<i>P. caerulipes</i>	Michigan
<i>Copepodia (Panaeolus)</i>	Italia	<i>P. candidus</i>	Messico
<i>Cyanescens</i>	Francia	<i>P. cambodgiensis</i>	Texas
<i>Panaeolus africanus</i>		<i>P. coprinifacies</i>	Cecoslovacchia
<i>P. ater</i>		<i>P. cyanescens</i>	U.S.A. (Nord-ovest)
<i>P. cambodgiensis</i>		<i>P. fimetaria</i>	Scozia
<i>P. castaneifolius</i> *		<i>P. mexicana</i>	Messico
<i>P. fimicola</i> *		<i>P. pelliculosa</i>	U.S.A. (Nord-ovest)
<i>P. foenicicii</i> *	Canada, Indiana	<i>P. quebecensis</i>	Canada
<i>P. microsporus</i> *		<i>P. semilanceata</i>	Gran Bretagna
<i>P. retrugis</i> *	Italia		
<i>P. sphinctrinus</i> *			
<i>P. subbalteatus</i>		<i>P. semperviva</i>	Messico
<i>P. tropicalis</i>		<i>P. serbica</i>	Iugoslavia
<i>Psilocybe atzecorum</i>	Messico	<i>P. strictipes</i>	U.S.A. (Nord-ovest)
<i>P. baeocystis</i>	U.S.A. (Nord-ovest)	<i>P. stuntzii</i>	U.S.A. (Nord-ovest)
<i>P. bonnetii</i>	Messico	<i>P. subaeruginosa</i>	Australia
		<i>P. zapatecorum</i>	Messico
		<i>Stropharia cubensis</i>	Messico, Asia
		<i>Gymnopilus aeruginosa</i>	Michigan
		<i>G. validipes</i>	Michigan

* Specie in cui la Psilocibina non è stata sempre trovata.

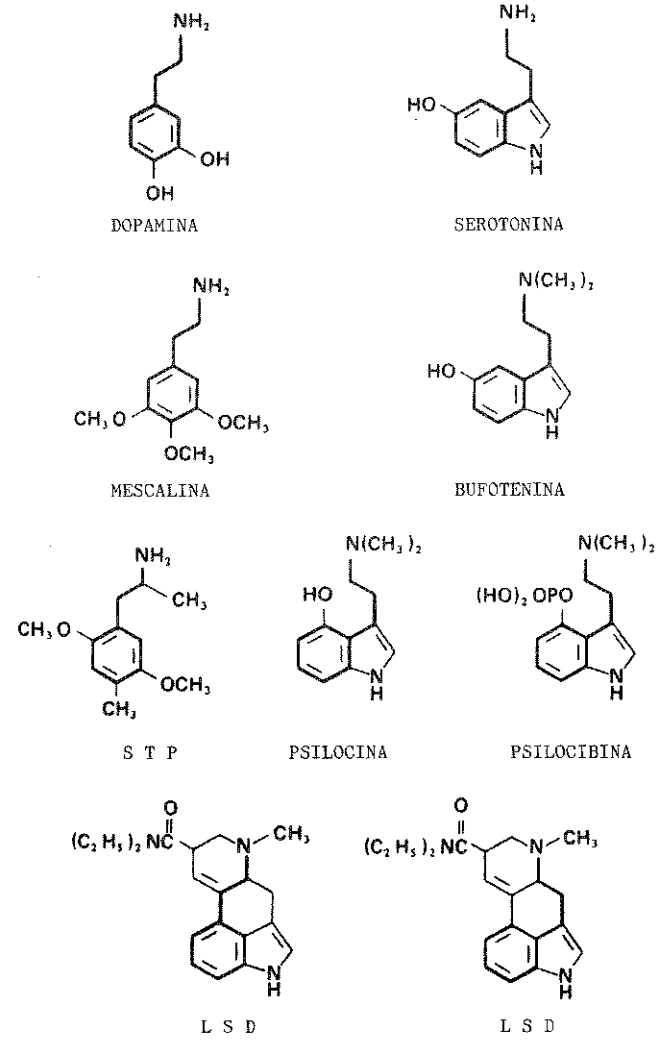


Fig. 7 - Triptamine, fenetilamine e congeneri ad azione centrale.

PRINCIPALI FUNGHI RESPONSABILI

Psilocybe, Conocybe, Stropharia.

TOSSINE

Psilocina, Psilocibina.

TEMPO DI INCUBAZIONE: DA QUALCHE MINUTO A 1 ORA

CLINICA

Allucinazioni, sensazione di vivere in un mondo nuovo e ideale.

ANATOMIA PATOLOGICA

Assenza di particolari alterazioni.

nell'uomo a dosi orali di 3 µg/Kg, mentre la psilocina lo è a 20 µg/Kg. Ora poiché nella sua cinetica la psilocina ha un rapporto di concentrazione tra tessuto cerebrale e sangue 1:1, mentre l'LSD ha un rapporto molto basso, è possibile concludere che l'LSD è comunque di molte volte più efficace a livello cerebrale della psilocibina.

ATTIVITÀ ALLUCINOGENA E DL₅₀ DELL'LSD, PSILOCIBINA E MESCALINA

Tabella 17

Allucinogeno	Dose allucinogena per l'uomo (mg/Kg p.o.)	DL ₅₀ (mg/Kg)
LSD	0,003	16-46 (ratto o topo, p.o.)
Psilocibina	0,02	280 (topo, p.o.)
Mescalina	5,00	100 (ratto p.o.) 370 (ratto i.p.)

BIBLIOGRAFIA

1. RUMACK B.H. and SALZMAN E., Ed. i: *Mushroom poisoning: diagnosis and treatment* (1978) CRC Press Inc., Boca Raton (Florida).
2. *La diagnosi e la terapia degli avvelenamenti da funghi* (1982) Atti del Corso di aggiornamento per operatori sanitari di pronto soccorso della Regione Lombardia. Milano.
3. GILMAN A.G., GOODMAN L.S., RAU T.W. and MURED F.C., Ed. i: *Goodman and Gilman's «The Pharmacological Basis of Therapeutics»* (1985) VII Edizione, Mac Millan Publ. Co., New York.
4. FESTI F. (1985): *Funghi allucinogeni. Aspetti psicofisiologici e storici* LXXXVI Pubblicazione dei Musei Civici di Rovereto.
5. MAINES J.H., LICHSTEIN E. and GLICKERMAN J. (1985): *A fatal poisoning form and amatoxin contain Lepiota*. Mycopathologia, 93, 15-17.
6. KRONKE K.D., FRIEKER G., MEIER P.J., GEROK W., WIELAND T. and KURZ G. (1986) *Alpha-amanitin uptake into hepatocytes identification of hepatic membrane transport systems used by amatoxins*. J. Biol. Chem., 261, 12562-12567.
7. LAHTIPEKA S., NAUKKARINEN A. and COLLAN J. (1986) *Mushroom poisoning due to Cortinarius speciosissimus: electron microscope study in rats*. Arch. Toxicol., 9, 315-319.
8. FLOERSHEIM G.L. (1987) *Treatment of human amatoxin mushroom poisoning. Myths and advances in therapy*. Medical Toxicology, 2, 1-9.
9. Lampe K.F. e McCANN M.A. (1987), *Differential diagnosis of poisoning by north american mushrooms with particular emphasis on Amanita-phalloides like intoxication*. Ann. Emerg. Med., 36, 956-962.
10. ZILKER T. (1987) *Diagnosis and Therapy of mushroom poisoning*. Part II, Laber. Magen. Darm., 17, 173-197.

Indirizzo degli autori:

G. Cantelli Forti - II Cattedra di Farmacologia e Farmacognosia,
Istituto di Farmacognosia - Università di Bologna - Bologna
M. De Giacomo - Servizio di Tossicologia Clinica,
Policlinico «A. Gemelli», Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma