

C. ROVATI, K. ARW, C. ANDREOTTI, C. LO DICO,  
R. FRIZZI, A. COSTA & A. VALLI

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA (IRA)  
IN CORSO DI INTOSSICAZIONE DA FUNGHI  
DEL GENERE *CORTINARIUS*

**Riassunto** - C. ROVATI, K. ARW, C. ANDREOTTI, C. LO DICO, R. FRIZZI, A. COSTA & A. VALLI  
- Insufficienza renale acuta (IRA) in corso di intossicazione da funghi del genere *Cortinarius*.

Alcune specie di funghi del genere *Cortinarius* possono determinare grave danno renale, talora irreversibile, con un quadro clinico caratteristico (sindrome orellanica).

Essa compare dopo un periodo di due-tre giorni (dal momento dell'intossicazione) di silenzio sintomatologico, ed è caratterizzata da un andamento bifasico.

La prima fase, talora molto sfumata, è di breve durata e si manifesta con sintomi aspecifici attinenti prevalentemente alla sfera digestiva; segue una seconda fase di comparsa tardiva (4-17 giorni dall'esposizione) dominata dai segni di una IRA, più spesso evolvente verso la guarigione, ma talora irreversibile.

Caso clinico: giovane di 29 anni consuma funghi sospetti il 18.10.87, presenta sintomi gastroenterici il 21.10.87 e manifesta una IRA oligoanurica il 26.10.87, per cui viene sottoposto a plasmateresi, emoperfusione e sedute dialitiche ripetute. Ripresa della diuresi in 20<sup>a</sup> giornata non accompagnata da pari recupero funzionale, per cui in 37<sup>a</sup> giornata si esegue biopsia renale, dimostrante evidente fibrosi interstiziale, da cui inserimento del giovane in dialisi cronica.

Concludiamo sottolineando la necessità di:

- riconoscimento precoce dell'intossicazione (anamnesi, consulenza micologica)
- ritenere i pazienti riconosciuti precocemente, come gruppo a rischio di IRA
- creare un protocollo per la prevenzione dell'IRA
- sottoporre i pazienti con segni di IRA a biopsia renale precoce
- eventuale trattamento farmacologico per la prevenzione del danno interstiziale cronico.

È noto ormai da decenni che alcune specie di funghi del genere *Cortinarius* possono determinare una grave intossicazione caratterizzata da insufficienza renale acuta talora irreversibile.

A far tempo dalla prima segnalazione di Stanislaw Grzymala (5) di una intossicazione collettiva ad opera del *C. Orellanus*, altre ne sono seguite che hanno imputato più spesso il *C. Orellanus* (3,12,13), ma anche il *C. Speciosissimus* (9,20), il *C. Splendens* (4), il *C. Venenosus*, il *C. Gentilis* (11) e il *C. Orellanoides*; ma proprio perché l'*Orellanus* è stato l'agente più volte chiamato in causa, si è dato il nome di Sindrome Orellanica al complesso sintomatologico evocato dalla intossicazione con questo genere di funghi.

Dalla letteratura si evince come questa sindrome sia simile nelle varie segnalazioni pur variando la specie del fungo in causa, come la gravità del quadro sia correlata pressoché esclusivamente alla dose di tossico assunta e come essa comprenda un corteo sintomatologico caratteristico che merita di essere analizzato in dettaglio.

Nella sindrome orellanica possono essere distinte varie fasi (18) Vi è all'inizio un periodo di latenza o di silenzio sintomatologico che può essere di poche ore, come anche di 2-3 giorni, la cui durata si correla in maniera inversa con la dose del tossico assunta.

Dopo questo periodo (di latenza) compare in genere la prima fase della sindrome orellanica, caratterizzata da sintomi prevalentemente a carico della sfera digestiva e cioè: epigastralgia, nausea, vomito, secchezza del cavo orale, sensazione di gusto metallico, diarrea talvolta melanica.

Le perdite idriche attraverso il tubo digerente in questo frangente possono essere tanto imponenti da determinare un quadro clinico di ipovolemia.

A questi sintomi, che talora possono essere tanto modesti da essere sottovalutati dai pazienti, può far seguito un periodo di remissione sintomatologica della durata anche di parecchi giorni, finché compare la fase successiva della sindrome orellanica. Questa seconda fase, più specifica, si presenta a distanza variabile dalla assunzione del tossico (fino a 17 giorni), è comunque tardiva e, quando non è preceduta dalla fase dei disturbi gastroenterici, può essere mal interpretata dal paziente che non la pone più in relazione con il consumo dei funghi.

Essa è caratterizzata da una ricchezza sintomatologica veramente imponente e cioè: anoressia spiccata, sete intensa con arsure delle fauci, disturbi dispeptici; inoltre mialgie, tremori e crampi muscolari, brividi di freddo senza variazione della temperatura corporea, sudorazione notturna; ancora: attenuazione dei riflessi osteo-tendinei, apatia, sonnolenza, cefalea, vertigini, stato soporoso, coma.

La cefalea è sintomo costante che talora persiste anche per molti mesi. Contemporaneamente compaiono dolori lombari, disturbi della diuresi (poliuria ipotonica o oliguria) ed infine i segni di uremizzazione del paziente (nausea, vomito, iperidratazione, acidosi, anemizzazione, ecc.).

È ovvio che nei casi di gravità limitata i sintomi caratteristici di questa fase possono essere molto modesti ed in particolar modo la insufficienza renale acuta può essere così fugace da non determinare nel paziente i disturbi dell'uremia.

Fin dalle prime segnalazioni vi è stato un intenso lavoro di ricerca per stabilire la natura della sostanza tossica in grado di determinare la comparsa della sindrome orellanica.

I tentativi di Grzymala portarono all'isolamento di un composto troppo poco puro ed i dati di Testa (21), che annetteva una struttura polipeptidica alla tossina, non furono confermati in seguito. Solo alla fine degli anni 70 Antkowiak e Gessner (1) giunsero alla purificazione di detta tossina, chiamata orellanina, che presentava stabilità alla temperatura ed al pH e mostrava una struttura biperidinica e più precisamente una 3-3', 4-4' tetraidrossi 1-1' diossi 2-2' biperidina.

I dati di Antkowiak sono stati in seguito convalidati da Moser e coll. (10-15-17) che hanno dimostrato la capacità della tossina di emettere una fluorescenza bluturchese quando venga irradiata con raggi U.V.

Viene inoltre ipotizzata dalla Scuola di Innsbruck (17) l'esistenza di una seconda tossina ad azione rapida, termolabile e sensibile al pH acido, fotostabile, non attiva per via gastrica, ma tossica se somministrata per via intraperitoneale e mostrante un probabile neurotropismo.

L'orellanina, composto biperidinico a carica cationica, può interagire con l'ossigeno molecolare determinando la comparsa di radicali superossidi in grado di alterare la struttura lipidica cellulare, inoltre può provocare deplezione del patrimonio di NADP ridotto delle cellule con conseguente alterazione della catena respiratoria ed inibizione dei processi vitali cellulari (riduzione della sintesi di proteine e del DNA) (16).

Gli studi eseguiti sull'animale da esperimento (16) hanno dimostrato come la Orellanina possa provocare un costante danno renale evidenziato sul piano umorale dall'incremento dell'azotemia, della creatinemia, dalla comparsa di proteinuria, di glicosuria e da un aumento della escrezione frazionaria del sodio, e sul piano istologico da reperti importanti a carico dei tubuli e dell'interstizio renale.

Al microscopio ottico: si può notare a livello tubulare una precoce vacuolizzazione e degenerazione torbida delle cellule prossimali, successivamente compare necrosi cellulare ed ostruzione tubulare da desquamazione del materiale necrotico. A livello interstiziale si documenta edema ed una precoce infiltrazione di cellule mononucleate (linfociti e plasmacellule).

Molto rapidamente (1 settimana) tale infiltrato si riduce ed è sostituito da materiale fibroso, mentre sono ancora visibili i segni della necrosi tubulare.

Niemen poté dimostrare la non comparsa dell'infiltrato qualora assieme al tossico fosse somministrata la ciclofosfamida.

Al microscopio elettronico si nota disintegrazione e scomparsa dei

BIBLIOGRAFIA

1. ANTKOWIAK W. Z., GESSNER W. P.: The structures of orellanine and orelline. *Tetrahedron Letters* 21: 1931 (1979)
2. AZZARETTI G., GALLI R., BERNINI A., POLANI F.: Funghi velenosi 41-43 (1987)
3. FAVRE H., LESKI M., et all.: Le cortinari orellanus: un champignon toxique provoquant une insuffisance renale aigue retardee'. *Schweiz. Med. Wochen.* 33: 1097 (1976)
4. GERAULT A.: Intoxication collective de type orellanien provoquée par cortinarius splendens. *Rubr. Mycol. Prat.* 67; (1979)
5. GRZYMALA S.: Etude clinique des intoxications par les champignon du genre Cortinarius Orellanus fries. *Bull. Med. Leg. Toxicol Med.* 8: 60 (1965)
6. HEATH A., DELIN K. et all.: Hemoperfusion with amberlite resin in the treatment of self-poisoning. *Acta Med. Scand.* 207: 455 (1980)
7. HEUFLER C., FELMAYER G., and PRAST H.: Investigations on the mode of action of the fungus toxin orellanine on renal cell cultures. *Agents and Actions* vol 21: 1-2 (1987)
8. HOLMDAHL J. et all.: Isolation and nephrotoxic studies of orellanine from the mushroom cortinarius speciosissimus. *Toxicon* Vol 25 N 2: 195-199 (1987)
9. HULMI S., SIPPONEN P.: Mushroom poisoning caused by cortinarius speciosissimus. A report of four cases. *Duodecim* 90: 1044 (1974)
10. KURNSTEINER H., MOSER M.: Isolation of lethal toxin from Cortinarius Orellanus Fr., *Mycopathologia* 74,65-72 (1981).
11. LAMPE K.F.: Toxic fungi. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 19: 85 (1979)
12. LESKI M., FAVRE F. et all.: Insuffisance renale aigue provoquée par l'ingestion d'un champignon: C. Orellanus. *Jour. Urol. Nephrol* 83: 976 (1976)
13. MARICHAL J.F., TRIBY F. et all.: Insuffisance renale chronique apres intoxication par C. orellanus. *Nouv. Presse Med.* 6: 2973 (1977)
14. MARRUBINI BOZZA M. L., GHEZZI LAURENZI R., UCCELLI P.: Intossicazioni acute. *O.E.M.F.* 1019-1021 (1987)
15. MOSER M., et all.: Ricerche sulle proprietà delle tossine presenti nei cortinari. Da «Avvelenamenti da funghi, da viperidi, nonché da altri animali nocivi» pag 33-46 (1983) Borgo Val di Taro
16. PRAST H.: Ricerche sulle modalità di azione della Orellanina nei ratti. Da «Avvelenamenti da funghi, da viperidi, nonché da altri animali nocivi» pag 51-72 (1983) Borgo Val di Taro
17. PRAST H., WERMER E. R., PFALLER W., MOSER M.: Toxic properties of the mushroom cortinarius orellanus. *Arch Toxicol* 62: 81-88 (1988)
18. ROVATI C., BUSNACH G., MINETTI L. et all.: La sindrome orellanica e l'Insufficienza renale: in La diagnosi e la terapia degli avvelenamenti da funghi; notizie sanità della Regione Lombardia 1: 93 (1984)
19. SCHUMACHER T., HOILLAND K.: mushroom poisoning caused by species of the genus cortinarius fries. *Arch. Toxicol* 53: 87.
20. SHORT A. K., et all.: Poisoning by C. Speciosissimus-Lancet II: 942 (1980)
21. TESTA E.: Intossicazione da funghi del genere Cortinario, con particolare riguardo al C. Orellanus in «La diagnosi e la terapia degli avvelenamenti da funghi» Notizie Sanità della Regione Lombardia 1: 77 (1984)

Indirizzo degli autori:

C. Rovati - K. Arw - C. Andreotti - C. Lo Dico - R. Frizzi - A. Costa & A. Valli  
U. O. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Chiara - 38100 Trento