

Ann. Mus. civ. Rovereto	Sez.: Arch., St., Sc. nat.	Suppl. vol. 8 (1992)	41-66	1993
-------------------------	----------------------------	----------------------	-------	------

D. COSTANTINO, M. L. FARINA & S. CARTASEGNA

VALUTAZIONE CRITICA SULLA TERAPIA DEGLI AVVELENAMENTI DA FUNGHI A LUNGA INCUBAZIONE

Riassunto - D. COSTANTINO, M. L. FARINA & S. CARTASEGNA - Valutazione critica sulla terapia degli avvelenamenti da funghi a lunga incubazione.

L'*Amanita phalloides* (A. ph.) è responsabile di più del 50% degli avvelenamenti accertati da funghi, e di circa il 90-95% delle morti per avvelenamenti da funghi.

Se si tiene conto che:

- a) l'A. ph. è il fungo velenoso predominante in Europa,
- b) La minima dose letale è di 0,1 mg/kg nell'adulto,
- c) sono state trovate concentrazioni da 5 a 15 mg di amatossina per gr di fungo secco (equivalente ad un cappello di A. ph.),
- d) la mortalità riportata in letteratura è di circa il 20-30%, ma può scendere a meno del 5% con un PRECOCE ed ADEGUATO trattamento intensivo,

risulta evidente come l'avvelenamento da A. ph. rappresenti la più drammatica tossinfezione alimentare, e come la precocità di un corretto approccio diagnostico/terapeutico possa risultare determinante nel salvare la vita.

I protocolli di trattamento sono tuttora essenzialmente basati su singole osservazioni o casistiche limitate e differiscono inevitabilmente da un Centro all'altro.

Se un accordo è stato raggiunto in letteratura sulla necessità di una precoce ed adeguata messa in atto delle procedure idonee ad evitare l'ulteriore assorbimento della tossina e a fornire un completo riequilibrio idroelettrolitico, c'è ancora disaccordo sull'uso di antidoti, o di farmaci di volta in volta ritenuti tali.

La sperimentazione animale è spesso di limitata utilità dal punto di vista pratico sia per la non automatica trasferibilità all'uomo dei dati ottenuti sull'animale, ma soprattutto per il fatto che nella maggior parte delle sperimentazioni animali l'antidoto in studio è somministrato PRIMA dell'esposizione alla sostanza tossica e non dopo, come avverrebbe nella realtà clinica.

- Gli AA. propongono una revisione della letteratura al fine di identificare:
- a) in quanti e quali studi miranti ad evidenziare l'efficacia di una procedura terapeutica sono applicate metodologie corrette (randomizzazione, ecc.);
 - b) quali sono, indipendentemente dalla metodologia con cui sono condotti gli studi, i presupposti o le ipotesi fisiopatologiche e di meccanismo d'azione che sottendono alla proposta di un determinato trattamento;
 - c) quali sono i limiti che possono ancora rendere difficoltosa o impraticabile l'attuazione di uno studio clinico controllato.

Dalla revisione della letteratura proposta in questa sede e dall'esperienza personale, emergono due punti di fondamentale importanza che agli AA. preme sottolineare:

- 1) la ricerca di un antidoto non deve MAI far porre in secondo piano (o peggio ancora dimenticare) i principi di trattamento basilari in tossicologia e la loro priorità, vale a dire il supporto delle funzioni vitali (riequilibrio idro-elettrolitico, ecc.) e le manovre atte ad allontanare la sostanza tossica (gastrolusi, adsorbenti, catartici, diuresi forzata);
- 2) una accurata opera di informazione e prevenzione rivolta, con strategie diverse, sia alla popolazione che ai medici, potrebbe portare ad una riduzione della mortalità e morbilità nell'avvelenamento da A. ph. sicuramente superiore a quella ipotizzabile con l'applicazione delle più avanzate strategie terapeutiche.

INTRODUZIONE

Dopo tre anni dal primo congresso sulle intossicazioni da *Amanita phalloides*, ed in accordo con le decisioni prese nel precedente incontro, la città di Rovereto ha gentilmente permesso di poterci confrontare nuovamente in questo campo così apparentemente controverso sul piano terapeutico.

È stato con notevole piacere che ho quindi risposto al gentile invito del dottor Finotti di partecipare a questo meeting che mi auguro fruttuoso nell'interesse di tutti i partecipanti.

La situazione delle intossicazioni falloidee, mentre non mostra più problemi dal punto di vista diagnostico, è tuttora un campo pieno di controversie, ripeto apparenti, sul piano terapeutico.

Meglio, direi, su alcuni aspetti della terapia. Infatti mentre penso che ormai non sia discutibile la necessità della idratazione nei pazienti intossicati ed in stato di oliguria (5, 10, 13, 24, 25, 36), vi sono perplessità quando si tratti del trattamento farmacologico che dovrebbe permettere sia la più facile eliminazione della tossina sia la protezione degli epatociti dalla stessa (18).

Il fatto che non vengano praticamente più segnalate nella letteratura mondiale situazioni di insufficienza renale negli intossicati depone a nostro giudizio a favore della idratazione, precedentemente poco curata, degli intossicati.

Cercheremo quindi di fare il punto delle segnalazioni della letteratura sul trattamento farmacologico delle intossicazioni da *Amanita*.

Ritengo tuttavia indispensabile premettere a tale esame alcune rapide notizie dal punto di vista della diagnosi e del decorso della malattia allo scopo di stabilire un punto di chiarezza nelle nostre considerazioni.

DIAGNOSI

Sospetto diagnostico

Si ritiene ormai assodato che la diagnosi di sospetta intossicazione da *Amanita phalloides* sia già sufficiente per iniziare il trattamento reidratante nei pazienti (5, 10, 13, 18, 24, 25).

I punti su cui si basa tale sospetto diagnostico sono:

- 1) Rilievo anamnestico di ingestione di funghi.
- 2) Insorgenza di vomito e diarrea incoercibili.
- 3) Insorgenza dei sintomi gastroenterici tra 6 e 18 ore dal pasto sospetto.
- 4) Insorgenza epidemica in gruppi di commensali.
- 5) Presenza di frammenti di funghi nelle deiezioni.
- 6) Riconoscimento del fungo su materiale iconografico da parte del paziente.

Ritengo necessario sottolineare che il secondo punto è quello che condiziona comunque il decorso della intossicazione sia dal punto di vista della volemia, sia dal punto di vista della concentrazione della sostanza tossica, che dal punto di vista della capacità o meno di eliminazione della carica tossica presente nell'apparato digerente del paziente (10).

Certezza diagnostica

La certezza diagnostica la si può ottenere unicamente quando sia presente una o più delle condizioni riportate di seguito:

- 1) Riconoscimento da parte del perito micologo del fungo coinvolto.
- 2) Presenza delle spore nei liquidi di deiezione.
- 3) Presenza delle amanitotossine nel sangue o nelle urine del paziente o di uno dei commensali.

Tutte condizioni quindi che non possono permettere una diagnosi precoce e di conseguenza un rapido intervento di assistenza (10).

FASI DI MALATTIA

Altra importante suddivisione per potere affrontare razionalmente l'intossicazione è la suddivisione del decorso in due momenti: quello *Tossicologico* e quello *Epatologico* (10).

Fase tossicologica

Il momento tossicologico si protrae per circa 36-60 ore dal momento della ingestione dei funghi e si sovrappone, nella sua parte terminale, all'inizio del momento epatologico, confondendosi con questo.

Il momento tossicologico comprende le prime tre fasi della sindrome da intossicazione da *Amanita phalloides*, cioè:

- 1) Fase di latenza (tra le 6 e le 8 ore).
- 2) Fase coleriforme.
- 3) Fase dell'epatite anitterica.

È in questo spazio di tempo che si debbono concentrare gli interventi terapeutici di rimozione della tossina. Al di là di questi termini risulta inutile un tale tipo di assistenza, come dimostra la cinetica della amatossina nell'uomo (10).

Problemi di valutazione della terapia

La letteratura sui funghi, nell'ottica della terapia, risulta piena di casistiche aneddotiche con risultati miracolistici.

Purtroppo la gravità della sintomatologia, e le considerazioni medico legali ad essa connesse, hanno sempre impedito di potere applicare dei protocolli standardizzati per lo studio della validità delle varie terapie proposte.

Solitamente vengono applicate nell'uomo terapie provate precedentemente su animali di laboratorio, spesso somministrate prima della intossicazione con amanita, con delle ipotesi di attività che cambiano il loro razionale nel tempo.

Sono state proposte per la terapia della intossicazione falloidea le sostanze più diverse con spesso delle giustificazioni contrastanti.

Sono state proposte successivamente le seguenti sostanze: penicillina, cloramfenicolo, fenilbutazone, citocromo-C, vitamina C, rifampicina, cisteamina, sili-marina, acido tioctico, cimetidina, acetilcisteina, steroidi, aucubina, ormone della crescita, testosterone, kutkin, penicillamina, ecc. (16, 17, 18, 19, 20, 21, 31, 45, 49, 52).

Lo stesso fatto che i pazienti si presentino come casi isolati oppure in piccole epidemie familiari non facilita certamente il prendere delle decisioni di fredda razionalità scientifica.

Quasi sempre nella gestione di questi pazienti gioca l'onnipotenza del medico ed il suo cattivo rapporto con la morte, la sua insicurezza determinata dall'ansia di non riuscire ad arrivare in tempo, il desiderio di potere disporre di mezzi che pongano al riparo comunque la sua responsabilità. Conseguentemente, più che verso il paziente, finisce che le energie vengono dirette verso ogni suggestione che permetta di sentirsi rassicurati, quindi appare la necessità

dell'esperto da consultare, della macchina miracolosa, dell'antidoto che risolvano istantaneamente il problema. Naturalmente si perdono di vista spesso le cosiddette "banalità" che sono invece essenziali per la sopravvivenza del paziente, come ovviamente l'idratazione e la corretta omeostasi.

REVISIONE DELLA LETTERATURA

Razionali delle terapie antidotiche più comunemente proposte

Affrontiamo ora successivamente il razionale che giustifica l'uso delle varie sostanze proposte.

Penicillina

Ignoto ancora il suo sicuro meccanismo di azione. È stato proposto (17, 18, 20, 21) a seconda dei casi:

- 1) Spiazza dell'amanitotossina dalle proteine ematiche e pertanto maggiore facilità di eliminazione renale.
- 2) Non spiazza la tossina dalle proteine plasmatiche ma si lega alla amanitina ed alla fallotossina impedendone la tossicità.
- 3) Sarebbe attiva primitivamente ad un livello intracellulare piuttosto che legandosi alla tossina o impedendone l'assorbimento.
- 4) Inibirebbe la penetrazione della amanitina negli epatociti.
- 5) Distruggerebbe alcuni enterobatteri che produrrebbero acido Gammaminobutirrico.

I pazienti trattati con benzilpenicillina, al dosaggio da 300000 a 1 milione di unità/kg/die, secondo FLOERSHEIM (17, 18, 20, 21), ad una analisi con regressione multipla sulla casistica presentata dalla letteratura, sembra presentino una migliore sopravvivenza che non con dosaggi minori. Essa, secondo questo ricercatore, presenterebbe un doppio meccanismo di azione, si legherebbe all'acido gamma-aminobutirrico (GABA) da un lato, ed impedirebbe, dall'altro, l'uptake della amanitina da parte degli epatociti.

Acido tioctico

L'acido tioctico venne usato negli USA per la prima volta nel 1972 (15), ma in Europa orientale alcuni anni prima (31), specialmente in Cecoslovacchia. La sua attività antitossica è ancora poco chiara, sembrerebbe tuttavia legata ad alcuni coenzimi nella decarbossilazione del piruvato e di altri chetoacidi del ciclo

di Krebs. Unica attività sicura è la comparsa di una certa ipoglicemia (24). Nonostante le critiche segnalate da più parti sono ancora segnalate voci della letteratura recente che ne consigliano l'uso.

Sono tuttavia rarissime le voci che ne segnalino l'uso isolato, solitamente esso verrebbe somministrato con uno o più altri presidi.

L'acido tioctico, proposto in Cecoslovacchia, nel 1960, venne ripreso da ZULIK (53), ed infine da BARTTER (3) nel 1980. In una analisi retrospettiva con regressione multipla di FLOERSHEIM (17, 18) diede addirittura l'impressione che tra i casi trattati con questa terapia vi fosse una maggiore mortalità. Nei modelli sperimentali su animali pare che non abbia dato prove convincenti di svolgere una attività terapeutica. Dopo le prime comunicazioni di KUBIKCA & ALDER (31), che segnalavano un miglioramento della prognosi con l'uso dell'acido tioctico, somministrato tempestivamente e a dosi elevate (500-700 mg/ x kg/die), altri autori (3, 9, 11, 15, 41, 53) ne hanno sostenuto l'applicazione clinica sistematica. L'acido tioctico contiene due atomi di zolfo che, per reazione di ossido-riduzione, possono accettare o donare idrogenioni e funzionerebbe da attivatore dell'acetato e del succinato nell'ambito del sistema polienzimatico della decarbossilazione ossidativa degli alfa-chetoacidi.

È stato supposto che rimpiazzati le quote intracellulari bloccate dalla amanitina, riattivando il metabolismo energetico cellulare, oppure che, analogamente ad altre molecole con gruppi sulfidrilici (cisteamina, alfa-mercaptopropionilglicina, ecc.), possa inattivare i polipeptidi tossici della *Amanita phalloides* combinandosi con essi, modificandone la struttura e le proprietà biologiche. Tuttavia ALLEVA & COLL (1) non hanno potuto osservare riduzione nel tasso di mortalità in animali sperimentalmente intossicati e trattati con acido tioctico.

Secondo l'ultima edizione del «Goodman and Gilman's» (23), l'attività dell'acido tioctico, pur essendo segnalata come terapeutica in corso di intossicazione da A. ph., è basata esclusivamente su segnalazioni di carattere anedottico.

Silimarina

È stato detto che la silimarina inibisce l'uptake della amanitina da parte degli epatociti di ratto intossicato, stabilizzando le membrane cellulari degli epatociti, inoltre interromperebbe il ricircolo enteroepatico della tossina.

L'uso della Silimarina (principio estrattivo del *Silibum Marianum*, composto da Silibina, Silidionina e Silicristina) è stato proposto nel 1969 da VOGEL & TEMME (52). Tale sostanza esplicherebbe azione contro l'effetto tossico della falloidina impedendone il legame alla membrana cellulare (51). Recenti ricerche sperimentali hanno dimostrato che essa diminuirebbe l'uptake epatico di amanitina (17, 18, 20, 21, 36).

Questa sostanza tuttavia non risulta nell'indice analitico dell'ultima edizione del «Goodman and Gilman's» (23).

Acetilcisteina

Dal 1974 l'acetilcisteina è diventata la pietra angolare della terapia in corso di intossicazione da acetaminofene (24, 36).

La sua attività si basa sulla capacità di comportarsi come il glutatione o di favorire la formazione di glutatione intracellulare e nello stesso tempo agire come donatore di gruppi sulfidrilici che faciliterebbero la trasformazione dell'acetaminofene in un catabolita non tossico.

Questi due meccanismi spiegherebbero quindi la protezione esercitata dalla acetilcisteina sugli epatociti con netta diminuzione della necrosi.

È stata ipotizzata quindi una attività simile anche per la intossicazione da amanitotossine (24, 46).

Citocromo-C

Notevoli speranze erano state riposte nell'impiego del Citocromo-C (16). Studi successivi hanno tuttavia evidenziato che tale sostanza, benché aumenti nettamente il tasso di sopravvivenza nei topi sperimentalmente intossicati con amanitina, non ostacola il costituirsi delle alterazioni epatiche ultrastrutturali e morfologiche. Secondo SIEGERS et alii (49) esso è inoltre inefficace nella intossicazione sperimentale del cane.

Corticosteroidi

I corticosteroidi vennero consigliati nella speranza di ottenere una inibizione della fissazione della tossina negli epatociti (16, 17, 20). Questa funzione però non è mai stata dimostrata in modo convincente (24).

Gli steroidi, proposti da FLOERSHEIM, pare che quando somministrati dopo intossicazione con amanitotossina non solo non abbiano mostrato attività terapeutica ma addirittura abbiano peggiorato il decorso degli animali intossicati. Ugual impressione avrebbero dato in una sperimentazione clinica nel 1982, condotta dallo stesso autore (17).

NUMERO DI PZ NELLA LETTERATURA DAL 1980

Voci bibliografiche	Anno	N. casi	Exitus	%
Ghiringhelli e coll.	1981	28	3	
Bleschke e coll.	1982	10	1	
Olson K. R. e coll.	1982	10	3	
Hruby e coll.	1983	18	1	
Hofer e coll.	1983	3	0	
Bureca e coll.	1984	6	1	
Ceravolo e coll.	1985	16	0	
Marugg e coll.	1985	13	1	
Sese Torres e coll.	1985	6	0	
Homann J. e coll.	1986	1	0	
Smetana e coll.	1986	2	0	
Fantozzi e coll.	1986	44	4	
Buffoni e coll.	1986	24	6	
Daoudal e coll.	1989	6	0	
Richter e coll.	1990	1	0	
Piering e coll.	1990	2	0	
Pertile e coll.	1990	1	0	
Paydas e coll.	1990	27	14	
Olesen e coll.	1990	4	0	
Kacic e coll.	1990	27+18	4	
Locatelli e coll.	1990	36	3	
Totale		293	41	13,99

TIPI DI TERAPIA USATI DAI VARI AUTORI

Voci bibliografiche	pen.	tioc.	acet.	sil.	citoc.	idra.	extr.	plasm.
Ghiringhelli et al.		si				si	si	si
Olson et al. 1982	?	?	?	?	?	?	?	?
Bleschke et al. 1982	si	si			si	si	si	
Hruby et al. 1983	si			si		si		

Voci bibliografiche	pen.	tioc.	acet.	sil.	citoc.	idra.	extr.	plasm.
Hofer et al. 1983	si			si		si		
Bureca et al. 1984						si		si
Ceravolo et al. 1985						si	si	
Marugg et al. 1985	si	si		si		si	si	
Sese T. et al. 1985						si		
Smetana et al. 1986				si		si		
Fantozzi et al. 1986	si	si				si		
Buffoni et al. 1986	si	si				si		si
Homann et al. 1986	si	si		si		si	si	
Daoudal et al. 1989	si			si				
Piering et al. 1990	si			si		si		
Piering et al. 1990	si	si				si	si	
Pertile et al. 1990	?	?	?	?	?	?	?	
Paydas et al. 1990	si	si				si	si	
Olesen et al. 1990	si					si	si	
Kacic et al. 1990						si		si
Richter et al. 1990	si			si		si		
Locatelli et al. 1990	si		si			si		
Totale	13	8	1	6	1	18	8	4

Esaminiamo ora isolatamente ogni terapia antidotica proposta dalla letteratura.

PENICILLINA

Tuttora essa risulta il preparato farmacologico usato più frequentemente nella intossicazione da amatossine. Ben tredici voci (4, 6, 12, 14, 26, 27, 28, 29, 33, 34, 38, 41, 45) sulle ventidue segnalate dalla letteratura in casistiche personali degli ultimi dieci anni, riportano un trattamento di base con penicillina. Anche in questo caso non si tratta quasi mai di monoterapia.

I pazienti trattati con tale metodica sono 173 su 293 casi segnalati dalla letteratura degli ultimi dieci anni. L'incidenza di mortalità in questa serie si aggira intorno al 15%, 26 pazienti deceduti su 173 trattati.

PENICILLINA - CASISTICA SEGNALATA

Voci bibliografiche	Anno	N. paz.	Idrat.	Exitus	%
Bleschke e coll.	1982	10	si	1	
Hruby e coll.	1983	18	si	1	
Hofer e coll.	1983	3	si	0	
Marugg e coll.	1985	13	si	1	
Fantozzi e coll.	1986	44	si	4	
Buffoni e coll.	1986	7	si	2	
Homann J. e coll.	1986	1	si	0	
Daoudal e coll.	1989	6	si	0	
Richter e coll.	1990	1	si	0	
Piering e coll.	1990	2	si	0	
Paydas e coll.	1990	27	si	14	
Olesen e coll.	1990	4	si	0	
Locatelli e coll.	1990	36	si	3	
Totale pazienti		173		26	15

ACIDO TIOCTICO

ALLEVA e COLL (1) non hanno potuto osservare riduzione nel tasso di mortalità in animali sperimentalmente intossicati e trattati con acido tioctico.

Negli ultimi tempi è stato sottolineato il rischio di indurre ipoglicemia in pazienti che già sono esposti ad un cattivo equilibrio glucidico in rapporto all'esaurimento delle scorte di glicogeno per la necrosi indotta dalla amanitotosina (24).

Negli ultimi dieci anni viene riportato il suo uso in otto voci della letteratura sull'argomento (4, 6, 14, 22, 27, 34, 41, 43), sempre associato ad altri preparati, per un totale di 95 casi trattati, con una mortalità di 18 pazienti ed una incidenza quindi di circa il 19%.

ACIDO TIOCTICO - CASISTICA SEGNALATA

Voci bibliografiche	Anno	N. casi	Idrat.	Exitus	%
Ghiringhelli e coll.	1981	3	si	3	
Bleschke e coll.	1982	10	si	1	
Marugg e coll.	1985	13	si	1	
Fantozzi e coll.	1986	44	si	4	
Buffoni e coll.	1986	16	si	4	
Homann J. e coll.	1986	1	si	0	
Piering e coll.	1990	2	si	0	
Paydas e coll.	1990	27	si	14	
Totale pazienti		95		18	18,94

SILIMARINA

Nella letteratura degli ultimi dieci anni viene segnalato l'uso della silimarina in 8 pubblicazioni recensite (12, 26, 27, 28, 29, 34, 45, 50), per un totale di 44 pazienti. Quasi tutte le segnalazioni, ad eccezione di una che riguarda due casi, dichiarano l'esecuzione di una politerapia con altre sostanze di cui sarebbe stata segnalata una attività più o meno antidotica. Sei dei pazienti raccolti da un autore non risulterebbero, pur con una attenta lettura, aver ricevuto una idratazione adeguata.

In realtà dalla valutazione della mortalità (addirittura il 4,5%) di questa casistica, sembrerebbe che essa abbia ottenuto la più alta percentuale di sopravvivenza. Tuttavia il fatto che in alcuni casi venga segnalata la somministrazione per os della silimarina potrebbe farci nutrire qualche perplessità sul grado di gravità dei pazienti.

Viene inoltre segnalato da alcuni autori (28, 29, 50) che dopo avere somministrato la penicillina senza avere ottenuto alcun miglioramento dei parametri di necrosi epatica, intorno alla sessantesima ora si osservava un netto decremento dei valori di ALT con la somministrazione della silimarina.

Ritengo che non sia il caso di rammentare che comunque dopo la sessantesima ora ed indipendentemente dal trattamento seguito si può osservare una diminuzione dei valori degli enzimi intracellulari, come si può rilevare da voci della letteratura (6).

SILIMARINA - CASISTICA SEGNALATA

Voci bibliografiche	Anno	N. casi	Idra.	Exitus	%	Monot.
Hruby e coll.	1983	18	si	1		no
Hofer e coll.	1983	3	si	0		no
Marugg e coll.	1985	13	si	1		no
Homann J. e coll.	1986	1	si	0		no
Smetana e coll.	1986	2	si	0		2
Daoudal e coll.	1989	6	?	0		no
Richter e coll.	1990	1	si	0		no
Totale pazienti		44	38	2	4,5	2

OSSIGENAZIONE IPERBARICA

Negli ultimi dieci anni non risultano segnalazioni di trattamenti con ossigenazione iperbarica in corso di intossicazione da *Amanita phalloides*. Rimane quindi un provvedimento segnalato a suo tempo dagli autori francesi (32) e che non sarebbe stato raccolto successivamente da altri, forse per le scarse giustificazioni presentate.

ACETILCISTEINA

Nella letteratura, fino a questo momento, figura una sola voce (33) al riguardo dal punto di vista clinico, al contrario abbiamo trovato una voce sperimentale su ratti (47) in cui non sarebbe stata rilevata una attività protettiva da parte della sostanza presa in esame. Ci consta però che alcuni gruppi stiano portando avanti tale tipo di trattamento di cui però non siamo riusciti a trovare tracce sulle Med. Line da noi consultate.

DEPURAZIONE EXTRACORPOREA

Nella letteratura degli ultimi dieci anni figurano sette voci (4, 8, 22, 34, 38, 41, 43) per un totale di 82 pazienti, che trattarono gli intossicati con depurazione extracorporea su colonne o con emodialisi. Tale trattamento avvenne frequentemente, in associazione con le altre terapie farmacologiche, consigliate dai vari autori.

Nella serie da noi raccolta nella letteratura vengono segnalati 11 decessi su 65 pazienti con una incidenza quindi del 17% di mortalità.

Vogliamo tuttavia ricordare che solitamente i casi che vengono avviati al trattamento depurativo risultano quelli più compromessi e pertanto non vorremmo lanciare falsi messaggi negativi o positivi.

DEPURAZIONE - CASISTICA SEGNALATA

Voci bibliografiche	Anno	N. casi	Exitus	%
Ghiringhelli e coll.	1981	10	0	
Bleschke e coll.	1982	10	1	
Ceravolo e coll.	1985	16	0	
Marugg e coll.	1985	13	1	
Piering e coll.	1990	2	0	
Paydas e coll.	1990	10	9	
Olesen e coll.	1990	4	0	
Totale casi		65	11	16,92

PLASMAFERESI

Nel lontano 1975, assieme ad alcuni colleghi, proponevamo un trattamento depurativo attraverso la applicazione di plasmaferesi ai pazienti intossicati da *Amanita*.

Tale proposta si basava sulla ipotesi che la penicillina svolgesse la sua attività spiazzando le amatossine dalla albumina serica a cui essa si sarebbe legata. Pertanto si poteva ipotizzare una più rapida rimozione delle tossine con la tecnica da noi proposta.

Tuttavia noi stessi, in collaborazione con Fiume, in tempi brevissimi, dimostravamo che la amatossina non aveva alcuna affinità per l'albumina umana e pertanto veniva a cadere il rationale d'uso di questa tecnica così invasiva e così pericolosa, giustificato solo dalla particolare gravità della situazione degli intossicati.

È stato con infinita sorpresa quindi che abbiamo rilevato alcune recenti voci della letteratura (6, 7, 22, 30) che, in epoca attuale, l'ultima voce è del 1990, hanno usato la plasmaferesi in ben 46 casi di intossicazione falloidea, e l'aspetto più interessante, sarebbe che a tale trattamento uno degli autori (30) non avrebbe associato alcuna terapia farmacologica ad eccezione ovviamente della idratazione dei pazienti. L'incidenza della mortalità in questa serie di pazienti raggiunge il 12,5%, 8 pazienti deceduti su 64 trattati.

PLASMAFERESI - CASISTICA SEGNALATA

Voci bibliografiche	Anno	Idrataz.	N. casi	Exitus	%
Ghiringhelli e coll.	1981	si	2	0	
Bureca e coll.	1984	si	6	1	
Buffoni e coll.	1986	si	11	3	
Kacic e coll.	1990	si	45	4	
Totale			64	8	12,5

IDRATAZIONE E DIURESI FORZATA

Ben diciotto (4, 6, 7, 8, 14, 22, 26, 27, 28, 30, 33, 34, 38, 41, 43, 45, 48, 50) delle ventidue voci della letteratura degli ultimi dieci anni, al di fuori delle nostre che abbiamo volutamente escluso, sottolineano la necessità dell'equilibrio idroelettrolitico nei pazienti intossicati da *Amanita*. In effetti l'analisi della letteratura recente non presenta più le alte incidenze di decessi come nel passato presentava, e ciò da quando questi pazienti vengono idratati più correttamente. Le percentuali di mortalità ormai si aggirano in media sul 14%, indipendentemente dalla terapia usata. Nella analisi della letteratura da noi eseguita su 293 casi riportati di intossicazione da *Amanita phalloides* vi sono 41 decessi a partire dal 1980 fino al 1990.

Ovviamente questi pazienti vengono spesso anche trattati con una o più terapie combinate tra di loro. Molte di queste terapie necessitano di alti apporti di liquidi per potere essere eseguite e di conseguenza tutto ciò contribuisce ad indurre una diuresi più abbondante.

Due voci tuttavia (22, 48) affermano chiaramente di non avere associato alcuna terapia alla diuresi forzata conseguente alla somministrazione di liquidi eseguita in maniera corretta, per un totale di 21 casi, senza decessi nonostante la gravità della intossicazione presentata, per inciso questi autori facevano parte del gruppo che aveva riportato un accurato protocollo di intervento.

Alcuni autori (6, 14, 22, 48) sottolineano l'importanza degli emuntori dell'organismo nella depurazione di queste tossine considerando anche che la grandezza molecolare del ciclopeptide, da cui sono formate, si aggira intorno ai 900 daltons e quindi possono passare attraverso la membrana glomerulare (27).

L'aumento della diuresi specie nelle prime 48 ore conduce necessariamente ad un aumento della eliminazione della tossina (27).

DIURESI FORZATA DICHIARATA

Voci bibliografiche	Anno	N. paz.	Exitus	%	monoter.
Ghiringhelli L. e coll.	1981	15	0		15
Sese Torres e coll.	1985	6	0		6
Locatelli C. e coll.	1990	36	3	8,3	no
Totale pazienti		57	3	5,26	21

CONFRONTO DELLE CASISTICHE

Terapia	Autori	Monot.	N. paz.	Exitus	%
Penicill.	12	no	173	26	16,78
Ac. Tioct.	8	no	95	18	18,94
Silibin.	7	1	44	2	4,54
Acetilci.	1	no	36	3	8,3
Depuraz.	7	no	65	11	16,92
Plasmaf.	4	45	64	8	12,5
Diur. For.	3	21	57	3	5,26
Totale		67	293		13,99

CONFRONTO TRA MONOTERAPIE

Monoter.	N. casi	Exitus	%
Plasmaf.	45	4	8,8
Diur. for.	21	0	

CLINICAL TRIALS

Dobbiamo subito porre una premessa: nell'analisi di tutta la letteratura abbiamo volutamente escluso quella che era riconducibile al nostro gruppo di lavoro. Lo scopo era ovvio e non mi soffermerei a commentarlo.

Non è stato possibile trovare nella letteratura riportata dalle Med. Line lavori che riportino dei clinical trials negli ultimi dieci anni.

PROTOCOLLI STANDARDIZZATI E DENUNCIATI

Nella letteratura degli ultimi dieci anni appaiono solo le seguenti voci che riportano per esteso i protocolli terapeutici seguiti nel trattamento delle intossicazioni da *Amanita phalloides*.

Gli autori sono: BUFFONI (6), FANTOZZI (14), GHIRINGHELLI (22), LOCATELLI (33), OLESEN (38), PIERING (43).

Per quanto riguarda gli altri non è sempre chiaro rilevare le condizioni di lavoro e le caratteristiche della casistica.

TERAPIE RIPORTATE DAI TESTI DI TOSSICOLOGIA CLINICA

Per concludere praticamente proviamo ad esaminare quanto suggeriscono, dal punto di vista terapeutico per l'intossicazione da *Amanita*, i più noti trattati di tossicologia clinica.

Abbiamo esaminato i tre più noti trattati di lingua anglosassone (13, 24, 25), un archivio computerizzato internazionale (36) a cui praticamente sono collegati i più importanti centri anti veleni ed infine un ben noto testo di lingua italiana (5).

BOZZA MARRUBINI M. L., GHEZZI LAURENZI R., ET ALII

È in accordo con la letteratura dei testi di tossicologia. Le tappe consigliate sono:

- 1) Catarsi salina anche in presenza di diarrea.
- 2) Carbone attivato per os ogni 4 ore per tre gg.
- 3) Neomicina per os o, in presenza di vomito, penicillina 3 milioni di unità ogni 24 ore, per quattro gg, allo scopo di sterilizzare e riequilibrare la flora batterica intestinale.
- 4) Diuresi forzata con una somministrazione di 1 litro/kg di peso corporeo controllando la diuresi oraria.
- 5) N-acetilcisteina come antidoto.

ELLENHORN M. J., BARCELOUX D. G.: MEDICAL TOXICOLOGY

Nella edizione del 1988 consiglia:

- 1) Un veloce riequilibrio sia dal punto di vista idroelettrolitico, che per quanto riguarda gli eventuali squilibri glucidici.

- 2) Rimozione delle tossine dal tubo digerente mediante emesi, catarsi, somministrazione di carbone attivato.
- 3) La terapia suddetta non è necessario portarla oltre le 48 ore dall'ingestione dei funghi.
- 4) L'eliminazione delle amatossine attraverso l'emuntorio renale è consigliata considerato anche che esse sono dializzabili ed eliminabili attraverso la filtrazione glomerulare. Di conseguenza sono consigliabili alti apporti di liquidi per ottenere un alto flusso renale.
- 5) Le tecniche di depurazione extracorporea devono essere prese in considerazione quando vi siano ragioni obiettive che le possano imporre.
- 6) Estrema perplessità per quanto riguarda le terapie antidotiche in quanto esse non sono mai state assoggettate a clinical trials controllati. Inoltre alcune di loro non vengono somministrate isolatamente ma quasi sempre assieme a numerosi altri prodotti per cui non è possibile dimostrare la loro attività specifica.

GOSSELIN R. E., SMITH R. P. ET ALII: CLINICAL TOXICOLOGY

Gli autori consigliano i seguenti provvedimenti terapeutici:

- 1) Indurre il vomito e conservare per eventuali indagini il contenuto gastrico.
- 2) Somministrare carbone attivato o porre un sondino duodenale allo scopo di interrompere il più precocemente possibile il ricircolo entero-epatico.
- 3) Stimolare la peristalsi intestinale con purganti salini.
- 4) Correggere la disidratazione e l'eventuale shock con somministrazione di adeguate quantità di liquidi.
- 5) Somministrare soluzione glucosata quando appaia ipoglicemia.
- 6) Mantenere un alto flusso urinario per i primi due giorni, eventualmente ricorrendo anche alla somministrazione di mannitolo.
- 7) Emodialisi o meglio emoperfusione precoce quando vi sia la possibilità di applicarla o vi siano condizioni che obblighino ad intraprenderla.
- 8) Per quanto riguarda la somministrazione di corticosteroidi, penicillina, acido tiotico non ritiene vi siano dati probanti e quindi lascia alla iniziativa personale il loro uso.

HADDAD L. M., WINCHESTER J. F.: CLINICAL MANAGEMENT

Il trattamento degli avvelenamenti da funghi non differisce particolarmente da quello per le intossicazioni farmacologiche. L'aspetto prioritario del trattamento è di ottenere il ristabilimento della omeostasi dell'organismo, che non

deve assolutamente passare in seconda linea rispetto all'accertamento della tossina incriminata ed ad un'eventuale terapia antidotica.

POISINDEX - TOXICOLOGIC MANAGEMENT

Trattasi di una banca dati internazionale focalizzata sulla tossicologia dei vari prodotti e sugli eventuali trattamenti terapeutici a cui sono collegati i più importanti centri antiveleni.

Al punto 5.2 del capitolo «Mushrooms Cyclopeptides» al capoverso A vengono riportate le normali misure di terapia intensiva che devono essere applicate per il restauro della omeostasi dell'organismo, mentre al capoverso B. Antidoti specifici, viene recitato quanto segue:

1) Numerosi farmaci sono stati proposti per la terapia delle intossicazioni da A. ph., come ad esempio: acido tioctico, penicillina ad alte dosi, silibinina, citocromo C, steroidi, ossigenoterapia iperbarica ecc.

Nessuna di queste terapie ha dimostrato chiaramente di essere di efficacia clinica.

Come avrete potuto osservare ormai vi è un assoluto accordo sulla idratazione dei pazienti sia allo scopo di correggere la ipovolemia, indotta da vomito e diarrea, sia per favorire il più precocemente possibile l'eliminazione della tossina.

Vi è pure accordo sulla somministrazione di catartici, carbone attivato e qualsiasi altro mezzo che permetta la rimozione dal tubo digerente della tossina.

Alcuni consigliano l'uso di tecniche depurative spesso però alternativamente alla incapacità degli emuntori del paziente.

Viene ancora considerato non sufficientemente provato l'utilizzo di sostanze a scopo antidotico.

Riteniamo quindi utile ricordare alcuni basilari ed elementari principi di terapia tossicologica.

PRINCIPI TERAPEUTICI NELLA TOSSICOLOGIA CLINICA

Esporremo alcuni principi che vengono applicati per qualsiasi tipo di intossicazione indipendentemente dall'aver ingerito dei funghi.

Concetto di estrema importanza è il considerare che il primo scopo da ottenere è quello di ristabilire l'omeostasi dell'organismo. Ogni squilibrio renderebbe più difficoltoso qualsiasi trattamento, e gli stessi parenchimi coinvolti risulterebbero più compromessi in molte intossicazioni.

Come esempio si può considerare la condizione di ipovolemia che segue al vomito ed alla diarrea, e la conseguente concentrazione ematica con ipoperfusione del rene e degli altri parenchimi.

Più rapidamente si riequilibra l'omeostasi e più rapidamente si pone il paziente in condizione di essere trattato con successo.

Se possibile sarebbe inoltre opportuno usare, per l'eliminazione della tossina, gli emuntori dell'organismo. Ciò presenta innegabili vantaggi in quanto:

- 1) ogni intossicato può usare i propri organi e di conseguenza non si possono creare liste di attesa per potere essere trattati,
- 2) non vi è alcun bisogno di particolari capacità tecniche,
- 3) non vi è necessità di impiegare capitali non sempre disponibili,
- 4) infine tali organi sono a disposizione in qualsiasi posto il paziente si possa trovare.

La terapia per una intossicazione, si basa su principi molto semplici ed elementari.

Bisogna ottenere:

- I una diminuzione del carico tossico nel più breve tempo possibile,
- II un blocco dell'assorbimento della tossina,
- III un aumento della eliminazione delle sostanze tossiche,
- IV la somministrazione di antidoti.

Purtroppo capita che molti colleghi invertano questa successione e come primo intervento cerchino l'antidoto che permetta di risolvere subito la «grana». Solitamente il secondo passo è quello della ricerca della «macchina» che permetta di dimostrare senza possibilità di equivoci che tutto è stato fatto. Infine l'ultimo step è trovare a chi rifilare la «grana». In tutte queste manovre si perde del tempo prezioso e si gioca a favore della tossina e contro il paziente.

Vogliamo ricordare per l'ennesima volta quanto era stato stabilito nel lontano 1982 in una riunione tra tutti gli operatori sanitari della Lombardia con esperienza personale di intossicazioni da Amanita.

DICHIARAZIONE DELLA REGIONE LOMBARDIA - 1982

Directive di massima concordate fra i relatori del corso di aggiornamento per gli operatori di Pronto Soccorso della Regione Lombardia in caso di sospetta sindrome falloidea.

1. È necessario che tutti gli anni, prima dell'inizio della stagione estivo-autunnale, attraverso l'ordine dei medici delle Province Lombarde, si informino tutti i medici sulla necessità di inviare al più presto al più vicino ospedale

i sospetti di intossicazione falloidea. I pazienti devono portare con sé un campione dei funghi ingeriti o delle deiezioni da essi provocate o entrambe le cose. Si pone sospetto diagnostico d'intossicazione falloidea quando sia presente:

- a) *insorgenza di vomito incoercibile e diarrea,*
- b) *rilievo anamnestico di ingestione di funghi,*
- c) *latenza della insorgenza della sintomatologia gastroenterica dalle 6 alle 14-18 ore dopo il pasto sospetto,*
- d) *insorgenza epidemica della sindrome gastroenterica in gruppi di commensali,*
- e) *presenza di frammenti di funghi nei materiali di deiezione,*
- f) *riconoscimento a posteriori del fungo ingerito dal paziente come Amanita phalloides.*

2. Al Pronto Soccorso dell'ospedale di prima accettazione, il medico dovrà praticare le seguenti manovre:

- a) *gastrolusi,*
- b) *somministrazione di solfato di magnesio,*
- c) *somministrazione di lattulosio,*
- d) *somministrazione di carbone attivo (Queste due ultime somministrazioni dovranno essere ripetute periodicamente),*
- e) *il medico deve pure avviare estemporaneamente una infusione glucosalina continua e dovrà provvedere al controllo della diuresi.*

3. Attuati questi provvedimenti il medico di Pronto Soccorso deve interpellare telefonicamente il più vicino Ospedale di riferimento per decidere se dimettere, trattenere o inviare all'Ospedale di riferimento il paziente visitato.

4. Devono essere definite le caratteristiche indispensabili per qualificare un Ospedale di riferimento. L'Autorità regionale deciderà quali ospedali possono essere definiti tali ed eventualmente quali reparti debbano, in essi esercitare l'assistenza ai pazienti intossicati.

5. Nell'ospedale il medico del reparto che accoglie l'intossicato provvede ad eseguire gli esami di base che dovranno essere ripetutamente controllati. Continua inoltre la infuso terapia già avviata in modo da somministrare una quantità di liquidi (soluzioni glucosaline) tale da provocare almeno nelle prime ore una diuresi non inferiore a 200-250 ml/h. Si ritiene a tale scopo possa bastare una quantità di 5 litri circa per un uomo adulto.

6. Qualora il trattamento adottato non ottenesse una diuresi sufficiente si potrà instaurare una dialisi peritoneale integrativa (Non si ravvede l'utilità alla plasmaferesi, a scopo antitossico, in corso di intossicazione falloidea).

7. Sempre a scopo antitossico non esistono prove di sicura attività da parte dei farmaci quali la penicillina e la neomicina.

Riteniamo necessario proporre in questa sede alcuni punti essenziali che possano permettere un confronto definitivo delle casistiche segnalate in letteratura.

a) Stadiazione dei casi sulla base della attività protrombinica e del tempo di inizio della terapia idratante dopo l'ingestione dei funghi per potere permettere un confronto tra le varie casistiche e terapie.

Infatti possono apparire migliori risultati con un tipo di trattamento quando in realtà si tratta di casi meno gravi, o, viceversa, risultati peggiori quando in realtà trattandosi ad esempio di casi più compromessi vengono avviati ai reparti di rianimazione dagli ospedali periferici.

Capita poi a volte di rilevare che i trattamenti farmacologici siano stati iniziati a tempi in cui risulterebbe estremamente difficile che abbiano potuto esercitare la funzione protettiva auspicata.

b) Considerata la estrema difficoltà a raccogliere dati, anche solo epidemiologici, nel nostro paese, infatti, per potere avere dei dati statistici seri, siamo sempre costretti a richiedere i consuntivi annuali del Centro Svizzero di Tossicologia di Zurigo, vorremmo proporre se possibile un registro nazionale. Riteniamo che tale registro, a scanso di eventuali timori, sia da tenere, a soli scopi statistici, presso lo stesso museo di Rovereto. Ciò viene proposto allo scopo di coinvolgere un ente pubblico che sia al di fuori dell'ambiente medico e quindi non coinvolto in alcun tipo di polemica e di suscettibilità e che possa dare tutte le garanzie del caso ad ogni operatore.

A questo centro dovrebbero essere segnalate le casistiche secondo un protocollo concordato sia dal punto di vista diagnostico che dal punto di vista terapeutico. Mediante un questionario inviato agli ospedali, ai centri antiveleni, alle terapie intensive ecc., sarà possibile un consuntivo ogni tre anni.

BIBLIOGRAFIA

1. ALLEVA F. R., BALASZ T., SAGER A. U., ET ALII, 1975 - Failure of Thioctic Acid to Cure Mushroom Poisoned Cats and Dogs. *Presented at XIV Ann. Meet. Soc. of Toxicology*, Williamsburg.
2. BARTOLONI ST., OMER F., GIANNINI A., ET ALII, 1985 - Amanita Poisoning: a Clinical-histopathological Study of 64 Cases of Intossication. *Hepato-gastroenterol.*; 32/5: 229-231.
3. BARTTER F. C., BERKSON B., GALLELLI J., ET ALII, 1980 - Thioctic Acid in the Treatment of Poisoning with Alpha-Amanitin. In: *Amanita Toxins and Poisoning*. Witzstrock, New York, 197 e seg.
4. BLESCHKE H., POHLE W., WOELLNERSIEBERT G., ET ALII, 1982 - Diagnosis and Therapy of Poisoning with Green Bulbous Agaricus. *Dtsch. Gesundheitswes.* 37 (6): 204-208.
5. BOZZA MARRUBINI M. L., GHEZZI LAURENZI R., UCCELLI P., 1989 - Intossicazioni acute. Meccanismi, diagnosi e terapia. Milano, *OEMF s.p.a.*: 1013 e segg.
6. BUFFONI L., CHIOSSI M., DE SANTIS L., ET ALII, 1986 - L'avvelenamento nell'infanzia di Amanita velenosa mortale. *Minerva Pediatr.*, 38/23-24: 1175-1179.
7. BURECA G. C., LOFINO G., VALLOCCHIA D., 1984 - La plasmateresi nell'intossicazione da funghi del genere Amanita. *G. Med. Mil.*, 134/6: 548-550.
8. CERAVOLO G., CIMELLARO V., MONTESANO S., ET ALII, 1985 - Mushroom Poisoning New Orientation for Diagnosis and Therapy- Personal Experience- *Clin. Ter.*, 113 (7): 3-12.
9. CIOCATTO E., DELFINO U., TROMPEO M. A., 1970 - Trattamento della intossicazione da Amanita phalloides e contributo clinico. *Minerva Anest.*, 36: 636.
10. COSTANTINO D., 1985 - Gli avvelenamenti da funghi a lunga incubazione - *Ed. Farmitalia*, Milano.
11. DELFINO U., CIOCATTO E., BUFFA I., 1975 - La nostra esperienza in tema di avvelenamento da Amanita phalloides. *Minerva Anest.*, 41: 426.
12. DAOUDAL P., NOIROT A., WAGSCHAL G., ET ALII, 1989 - Traitement de l'intoxication phalloïdienne par silymarine et ceftazidime. *Presse Med.*, 18 (27): 1341.
13. ELLENHORN M. J., BARCELOUX D. G., 1988 - Medical Toxicology Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. *Elsevier*, New York, Amsterdam, London.
14. FANTOZZI R., LEDDA F., DARAMELLI L., ET ALII, 1986 - Clinical Findings and Follow-up Evaluation of an Outbreak of Mushroom Poisoning- Survey of Amanita phalloides poisoning. *Klin. Wochenschr.*, 64/1: 38-43.
15. FINESTONE A. S., BERMAN R., WIDMER B., 1972 - Thioctic Acid Treatment of Acute Mushroom Poisoning. *Penn. Med.*, 75: 49.
16. FLOERSHEIM G. L., 1972 - Curative Potencies against Alfa Amanitin Poisoning by Cytochrom - *C. Science*, 177: 808.
17. FLOERSHEIM G. L., 1985 - Treatment of Mushroom Poisoning. *J. Am. Med. Assoc.*, 253/22: 3252.
18. FLOERSHEIM G. L., 1987 - Treatment of Human Amatoxing Mushroom Poisoning. Myths and Advances in Therapy. *Med. Toxicol.*, 2: 1-9.
19. FLOERSHEIM G. L., BIERI A., KOENIG R., ET ALII, 1990 - Protection against Amanita phalloides by the Iridoid Glycoside Mixture of Picrorhiza Kurroa (Kutkin). *Agent Action*, 29 (3-4): 387-7.
20. FLOERSHEIM G. L., EBERHARD M., TSCHUMI P., ET ALII, 1990 - Effects of Penicillin and Silymarin on Liver Enzymes and Blood Clotting Factors in Dogs Given a Boiled Preparation of Amanita phalloides. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 46: 455.
21. FLOERSHEIM G. L., WEBER O., TSCHUMI P., ET ALII, 1982 - Die klinische Knollenblatterpilzvergiftung: prognostische Faktoren und therapeutische Massnahmen. *Schwz. Med. Wochsch.*, 112: 1164-1167.
22. GHIRINGHELLI L., CERIANI A., LÈPORE G., ET ALII, 1981 - Sindrome fallinica. Osservazione su 28 casi. - *Minerva Med.*, 72 (37): 2499-508.
23. GOODMAN AND GILMAN's, 1985 - The Pharmacological Basis of Therapeutics. *Macmillan*, New York.
24. GOSSELIN R. E., SMITH R. P., HODGE H. C., ET ALII, 1984 - Clinical Toxicology of Commercial Products. *Williams & Wilkins*. Baltimore/London V edizione.
25. HADDAD L. M., WINCHESTER J. F., 1983 - Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. *W. B. Saunders Company*, Philadelphia, London, Toronto.
26. HOFER J. F., EGERMANN G., MACH F., ET ALII, 1983 - Therapie der Knollenblatterpiltzvergiftung mit Silibinin in Kombination mit Penicillin und Cortison. *Klin. Wochenschr.*, Wien, 95/7: 240-243.
27. HOMANN J., RAWER P., BLEYL H., ET ALII, 1986 - Early Detection of Amatoxins in Human Mushroom Poisoning. *Arch. Toxic.*, 59/3: 190-1.
28. HRUBY K. - Death Cap Fungus Poisoning - Intensivmedizin (segnalato da Hruba e coll.).
29. HRUBY K., FUHRMANN M., CSOMOS G., ET ALII, 1983 - Pharmakotherapie der Knollenblatterpilzvergiftung mit Silibinin. *Klin. Wochenschr.*, Wien 95/7: 225-231.
30. KACIC M., DUJSIN M., PURETI Z., ET ALII, 1990 - Micetizam u djece u povodu jedne epidemije otrovanja. *Ljiec Vjesn*, 112 (11-12): 369-73.
31. KUBICKA J., ALDER A. E., 1968 - Über eine neuere Behandlungsmethode der vergiftung durch der Knollenblatterpils. *Praxis*, 57: 1304.

32. LARCAN A., LAPREVOTE-HEUILLY M. C., LAMBERT H., ET ALII, 1981 - Les indications de l'oxygénothérapie hyperbare en réanimation médico chirurgical. *Annal. Med. Nancy*, 13: 476-481.
33. LOCATELLI C., TRAVAGLIA A., SALA G., ET ALII, 1990 - Ruolo dell'N-acetilcisteina e della diuresi forzata nel trattamento dell'intossicazione falloidea: casistica clinica. *Minerva Anest.* 56: 10; 1361-1363.
34. MARUGG D., REUTTER E. W., 1985 - Die Amanita phalloides Intoxikation - Moderne Therapeutische Massnahmen und Klinischer Verlauf. *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.*, 74/37: 972-982.
35. MEISS R., 1981 - Ultrastructural Morphometric Investigation on Mouse Liver after Treatment with Phalloidin and Alfa Amanitin Followed by Application of Silybin. *Z. Gastroenter.*, 19: 384.
36. MITCHEL D. H., JAEGER A., 1991 - Poisindex - Toxicological Management. *Micromedex*; vol. 70.
37. MORONI F., FANTOZZI R., MASINI E., ET ALII, 1976 - A Trend in the Therapy of Amanita phalloides Poisoning. *Arch. Toxicol.*, 36 (2): 111-115.
38. OLESEN L. L., 1990 - Amatoxin Intossication - *Scand. J. Urol. Nephrol.* 24 (3): 231-234.
39. OLSON K. R., POND S. M., SEWARD J., ET ALII, 1982 - Amanita phalloides Type Mushroom Poisoning. *West. J. Med.*, 137/4: 282- 289.
40. PAASO B., HARRISON D. C., 1975 - A New Look at an Old Problem: Mushroom Poisoning. *Am. J. Med.*, 58: 505.
41. PAYDAS S., KOC AK R., ERTURK F., ET ALII, 1990 - Poisoning Due to Amatoxin-containing Lepiota Species. *Br. J. Clin. Pract.*, 44/11; 450-453.
42. PERTILE N., GALLIANI E., VERGERIO A., ET ALII, 1990 - Sindrome falloidea descrizione di un caso in una bambina di due anni. *Pediatr. Med. Chir.*, 12 (4): 411-4.
43. PIERING W. F., BRATANOW N., 1990 - Role of the Clinical Laboratory in Guiding Treatment of Amanita Virosa Mushroom Poisoning: Report of two Cases. *Clin. Chem.*, 36 (3): 571-4.
44. PINSON C. W., DAYS M. R., BENNER K. G., ET ALII, 1990 - Liver Transplantation for Severe Amanita phalloides Mushroom Poisoning. *Am. J. Surg.*, 159 (5): 493-9.
45. RICHTER M., SIMEN R., 1990 - Severe Vomiting, Diarrhea. *Schweiz. Rund. Med. Prax.*, 79 (36): 1031-3.
46. SCHNEIDER S. M., BOROCHOVITZ D., KRENZELOK E. P., 1987 - Cimetidine Protection against Alpha-amanitin Hepatotoxicity in Mice; a Potential Model for the Treatment of Amanita phalloides Poisoning. *Ann. Emerg. Med.*, 16/10: 1136-1140.
47. SCHNEIDER S. M., VANSOY G. J., MICHELSON E. A., 1989 - Failure of N-acetylcysteine to Reduce Alpha Amanitin Toxicity. *Vet. Hum. Toxicol.*, 31; 359.
48. SESE TORRES J., PIQUERAS CARRASCO J., MORLANS MOLINA G., ET ALII, 1985 - Intoxicacion Por Amanita phalloides. Diagnostico por radioimmunoanálisis y tratamiento con diuresis forzada. *Med. Clin.*, 84/16: 660-662.
49. SIEGERS L. P., STRAUBELT O., 1973 - Fehlender Einfluss von Cytochrom C auf die experimentelle Knollenblatterpilzvergiftung. *Dtsch. Med. Wsch.*, 98: 1779.
50. SMETANA R., HRUBY K., BENESCH P., BAUER K., JAHN O., 1986 - Laboratory Diagnosis and Surveillance of Amanitin Intoxication During Silibinin Therapy. *Intensive-behandlung*, 11 (4): 170-175.
51. VOGEL G., 1980 - The Anti Amanita Effect of Silymarin. In: *Amanita Toxins and Poisoning*. Witzstrock, New York: 180 segg.
52. VOGEL G., TEMME G., 1969 - Die curative Antagonisierung des durch Phalloidin hervorgerufenen Leberschadens mit Silymarin als Modell einer anti hepatotoxischen therapie. *Arzneimittel Forschung*, 19: 613.
53. ZULIK R., KASSAY S. F., 1980 - The Role of Thiocetic Acid in the Treatment of Amanita phalloides Intoxication. In: *Amanita Toxins and Poisoning*. Witzstrock, New York: 192 segg.

Indirizzo degli autori:

D. Costantino - S. Cartasegna: Cattedra di Medicina d'Urgenza
e Pronto Soccorso dell'Università degli Studi di Milano
Via F. Sforza, 35 - 20122 Milano
M. L. Farina: Centro Antiveneni dell'Ospedale di Niguarda
Piazza Ospedale Maggiore, 3 - 20162 Milano