Ann. Mus. civ. Rovereto	Sez.: Arch., St., Sc. nat.	Suppl. vol. 4 (1988)	193-198	1989

L. TRIOLO, L. TOMINI, S. GREGORUTTI & A. CHIARANDINI

CONSIDERAZIONI TERAPEUTICHE NEI CASI DI INTOSSICAZIONE CERTA DA *AMANITA PHALLOIDES*

Riassunto - L. Triolo, L. Tomini, S. Gregorutti & A. Chiarandini - Considerazioni terapeutiche sui casi di intossicazione certa da *Amanita phalloides*.

Gli AA. hanno sperimentato in successive e varie associazioni la penicillina, i corticosteroidi e l'acido tioctico, e metodiche quali la plasmaferesi, l'emodialisi e l'emofiltrazione, oltre alla terapia di supporto con abbondanti infusioni idrosaline, glucosate, e sostituti dei fattori dell'emocoagulazione.

L'esperienza di 45 casi con exitus di soli due pazienti (4,44%) porta alla convinzione che sia fondamentale la precocità della diagnosi, e dal punto di vista terapeutico indispensabile l'immediata terapia infusiva. Tra i farmaci cosiddetti specifici, gli AA. impiegano ormai il solo acido tioctico, ma in alte dosi.

La nostra analisi prende lo spunto da quelle che per certi versi potrebbero essere le conclusioni: dichiariamo infatti subito che su 46 casi di intossicazione certa da *Amanita phalloides* abbiamo dovuto lamentare 2 soli decessi, pari al 4.4%. In una interessante rassegna della letteratura curata dal Costantino, vengono riportate mortalità oscillanti fra il 9 ed il 90%; siamo andati a ricalcolare i dati dei singoli Autori citati per ottenere il tasso medio di mortalità nella letteratura successiva al 1950, tasso che è risultato pari al 28% (284 casi su 1021 pazienti).

Perchè la nostra mortalità è inferiore da sei volte a quella rilevata da Sanitari di capacità perlomeno uguale, anzi, probabilmente superiore alla nostra? Merito della sola terapia o di una serie di concause?

I motivi sono in realtà parecchi, a cominciare dal rapidissimo ricorso all'Ospedale così caratteristico della realtà triestina, e la possibilità di effettuare una diagnosi rapidissima ed accurata mediante l'analisi sporologica delle deiezioni. Grazie ad essa è possibile, se l'intossicazione è accertata, iniziare indagini diagnostiche immediate su eventuali altri commensali ancora asintomatici. Non è certo un caso che il decesso si sia verificato proprio nei due pazienti giuntici tardivamente, e cioè rispettivamente dopo 2 e dopo 5 giorni dal pasto.

Un altro punto fondamentale è la certezza della diagnosi. La vera storia naturale della intossicazione da *Amanita phalloides* è ancora tutta da scrivere. C'è ormai la consapevolezza, nella letteratura internazionale, che i consueti metodi di indagine anamnestica sulle caratteristiche dei funghi ingeriti sono del tutto inattendibili e fuorvianti; e che l'attendere, per far diagnosi, che gli esami di laboratorio divengano patologici costituisce una pericolosa perdita di tempo, oltre che un dato troppo spesso aspecifico. I pazienti da noi osservati sono invece stati tutti sottoposti ad indagine sporologica. È possibile che alcuni nostri pazienti, in una realtà sanitaria diversa, non sarebbero entrati nelle statistiche: persone intossicate con quantità molto piccole di fungo sarebbero forse guarite spontaneamente a casa, sottoposte a terapia sintomatica dal curante; o si sarebbero fermate in ospedali di primo livello. La realtà di Trieste, dove l'Ospedale costituisce spesso contemporaneamente il primo ed il definitivo riferimento per la popolazione, è certo singolare. Non si può, in definitiva, escludere che la morbilità e la mortalità per tutti i casi di intossicazione da vera *Amanita phalloides* siano gravi sì, ma in realtà meno drammatiche di quanto è in genere riportato: i casi più lievi possono sfuggire.

In una pur frettolosa analisi della letteratura, siamo riusciti a raccogliere una sessantina di proposte terapeutiche diverse: dal sanguisugio agli empiastri, dai bagni tiepidi ai purganti salini, dalla sieroterapia alla organoterapia, agli «epatoprotettori», agli antienzimi, agli antibiotici, ai cortisonici, alla circolazione crociata, alla ossigenoterapia iperbarica, alla dialisi, alla emoperfusione su carbone attivo: detto in altri termini, assolutamente tutto ciò un ospedale poteva offrire via via nel tempo, esclusa la sola radioterapia.

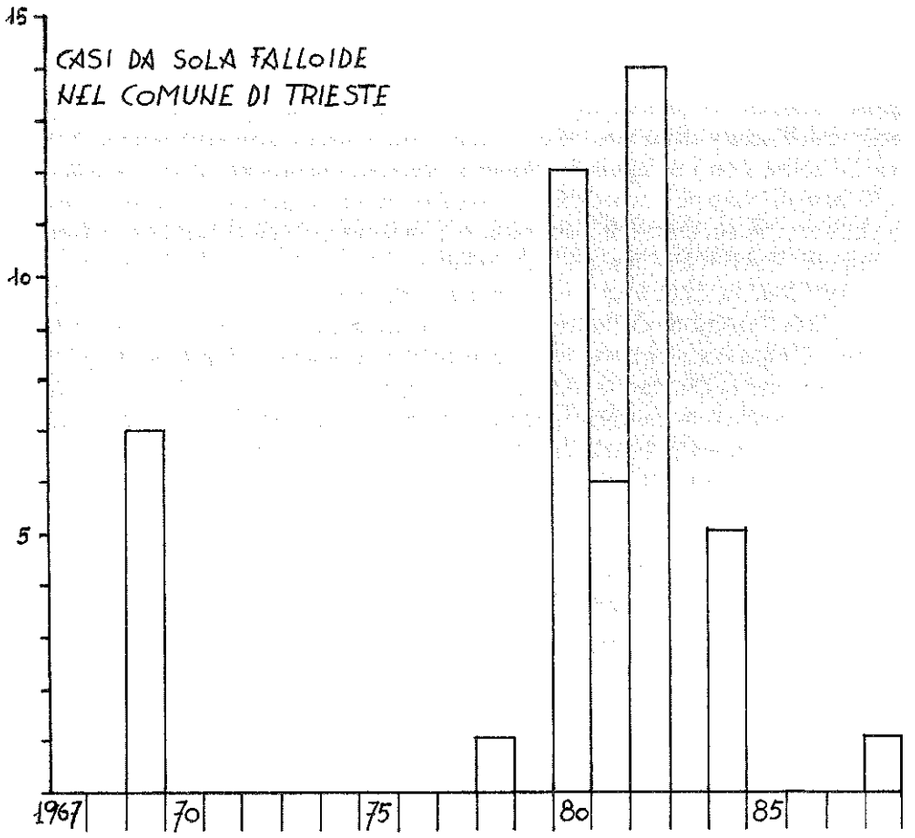
Vanno evidenziati tre fatti incontestabili.

a) Le singole casistiche sono estremamente disomogenee per criterio diagnostico impiegato, e probabilmente comprendono pazienti con intossicazione da funghi diversi, o da misconosciuta associazione di vari funghi tossici. Il giudizio di utilità o meno di una data terapia è stato perciò dato spesso in modo improprio e su un esiguo numero di casi, in particolare nei lavori più vecchi.

b) I criteri di impiego dei vari farmaci ed il loro dosaggio sono estremamente vari, al punto da rendere privo di significato clinico il confronto fra i risultati ottenuti dai vari AA.

c) L'uso di politerapia nel singolo paziente, e di protocolli mutevoli nel tempo pur nell'ambito di una stessa casistica, rendono spesso difficile comprendere se un farmaco o una determinata modalità curativa siano davvero utili o no.

Ad alcuni dei limiti prima citati non sfugge neppure la casistica nostra. Sappiamo bene come sia solo la corretta analisi statistica di uno studio randomizzato in doppio cieco, eseguito su una popolazione sufficientemente ampia, a poter dire una parola definitiva su una certa procedura.



Data la mortalità particolarmente bassa nei nostri malati, tuttavia, non ce la sentiamo da un punto di vista etico di modificare radicalmente il nostro atteggiamento terapeutico intraprendendo sperimentazioni.

Non abbiamo certezze su quale o quali delle nostre iniziative terapeutiche siano responsabili della bontà dei risultati, nè quale sia l'ordine di importanza dei vari nostri atteggiamenti. Col passare degli anni abbiamo via via eliminato alcune procedure, soprattutto sulla base dei dati della letteratura, ma in piccola parte anche per analogia con l'esperienza acquisita in altri generi di intossicazione.

Venendo al nostro attuale atteggiamento terapeutico, precisiamo fin d'ora che, per limitarci ai preparati più importanti, abbiamo del tutto abbandonato la penicillina (che usavamo alle alte dosi), il cortisone, i vari farmaci definiti epatotropi o citoprotettori, per non parlare delle vitamine di ogni tipo (salvo solo un prudente apporto di menadione); inoltre non effettuiamo gastrolusi nè somministriamo d'abitudine purganti o adsorbenti. Evitiamo l'uso di antiemetici nelle prime ore e non somministriamo antidiarroici di alcun genere.

Siamo estremamente accurati in termini di bilancio idroelettrolitico ed energetico, infondendo abbondanti quantitè di soluzioni saline e di glucosio; l'apporto è dell'ordine di 3000 ml/die e regolato per ottenere diuresi di almeno 2000 ml. Di solito non impieghiamo diuretici. La scelta degli elettroliti viene fatta sulla base di controlli ematochimici eseguiti da due a quattro volte al giorno: grazie alla collaborazione del laboratorio riusciamo per questi pazienti ad avere la risposta entro una - due ore dal prelievo.

Con la stessa frequenza viene valutata l'emocoagulazione, per provvedere alla rapida integrazione dei fattori deficitari senza attendere manifestazioni emorragiche. L'esperienza ci porta ad affermare che la miglior correzione in questi casi venga offerta dal plasma fresco; solo in caso di stretta necessità abbiamo aggiunto concentrati di complesso protrombinico e/o di fibrinogeno. Preferiamo in linea di massima sovratrattare il paziente piuttosto che il contrario.

Per quanto riguarda gli atteggiamenti più invasivi, ricordiamo che nei due casi più gravi avevamo fatto ricorso una volta alla plasmaferesi (mediante sistema continuo) in un caso, ed all'emodialisi nell'altro; i risultati sono stati sconfortanti anche e soprattutto per l'insorgenza di gravi complicazioni emodinamiche nei pazienti, per cui abbiamo deciso di evitarle. D'altronde, nessuno degli altri malati ne ha avuto necessità, almeno in termini di sopravvivenza. Due pazienti sono stati sottoposti ad emofiltrazione.

Mentre non abbiamo avuto esitazione né rimpianti nell'abbandonare cortisonici e penicillina, non ce la sentiamo di provare a fare altrettanto con l'acido tioctico. Su di esso è stato detto molto. Ma, ci sia consentito, è stato detto a proposito di casi trattati in genere a dosi basse e soprattutto su pazienti che avevano una diagnosi non necessariamente corretta di avvelenamento da *Amanita phalloides*.

Di tutti i nostri pazienti possiamo fornire la prova documentaria del fungo effettivamente ingerito.

Noi siamo convinti che l'acido tioctico sia veramente utile, ma sottolineiamo tre precisazioni che potrebbero costituire altrettante limitazioni:

a) è utile solo ed esclusivamente nell'intossicazione da *A. phalloides* ed *A. virosa*, per quel che abbiamo osservato; non ci sono ancora capitati casi da A. verna;

b) la nostra esperienza favorevole si riferisce a dosi non inferiori ai 500 - 750 mg/die e per giunta infusi continuativamente in tutto l'arco delle 24 ore, fino alla quasi-normalizzazione delle transaminasi (una settimana circa). Poichè sono descritti casi di ipoglicemia, da noi peraltro mai osservati, il farmaco viene diluito in soluzione glucosata al 5% ed effettuiamo un controllo glicemico almeno tre volte al dì. Se disponessimo del principio attivo puro, non avremmo esitazione a salire ulteriormente con il dosaggio, poichè ci è parso di rilevare una chiara relazione dose-effetto;

c) va notato che la nostra positiva esperienza si riferisce all'impiego del farmaco entro e non oltre la seconda ora dal ricovero, e cioè dal momento della diagnosi sporologica. Nella realtà sanitaria di Trieste, ciò significa iniziare in genere la somministrazione ad una distanza di 8 - 10 ore dal pasto, talora a paziente ancora asintomatico (commensale).

La tempestività di impiego potrebbe essere l'elemento critico per l'utilità del farmaco; il motivo per cui alcuni lo hanno ritenuto poco efficace deriva probabilmente dall'averlo somministrato con il ritardo caratteristico col quale un paziente giunge, ormai grave, ad un centro di terzo livello. Sorge spontaneo ed immediato il parallelo con i fibrinolitici nell'infarto miocardico: tutta la letteratura è concorde sulla loro efficacia purchè vengano somministrati non oltre la sesta ora dall'inizio dei sintomi. Chi li avesse sperimentati al di là di tale termine, avrebbe invece senz'altro concluso per la loro inutilità.

Nei precisi limiti di quanto sopra, ripetiamo la fiducia nell'acido tioctico: e ci conforta il fatto che in quei pochi casi in cui persone che avevano consumato lo stesso pasto erano state ricoverate in parte nel nostro Servizio di Medicina d'Urgenza ed in parte in altre strutture di almeno pari livello di intensività, le condizioni generali dei malati da noi curati, e cosa più obbiettiva, il tasso e l'andamento nel tempo delle transaminasi, sono sempre stati migliori nei nostri pazienti. Più che la scarsità dei casi, sono stati comprensibili problemi di deontologia a precluderci la dimostrazione statistica.

Indirizzo degli autori:
L. Triolo: USL n. 1 - Triestina, Servizio di Medicina d'Urgenza
34100 Trieste
L. Tomini - S. Gregorutti - A. Chiarandini: Centro di Studi Tossicologici,
Sezione Micologica - C.P. 3419 - 34100 Trieste