

Ann. Mus. civ. Rovereto	Sez.: Arch., St., Sc. nat.	Suppl. vol. 4 (1988)	211-222	1989
-------------------------	----------------------------	----------------------	---------	------

C. LOCATELLI, D. MACCARINI, M. FERRUZZI,
G. OLIBET & M. L. RUGGERONE

INTOSSICAZIONI ACUTE DA *AMANITA PHALLOIDES*: PROPOSTA DI TERAPIA CON N-ACETILCISTEINA

Riassunto - C. LOCATELLI, D. MACCARINI, M. FERRUZZI, G. OLIBET & M. L. RUGGERONE - Intossicazioni acute da *Amanita phalloides*: proposta di terapia con N-acetilcisteina.

L'intossicazione acuta da *Amanita phalloides*, *verna* e *virosa* è un avvelenamento ancor oggi abbastanza frequente e gravato da elevata mortalità. I protocolli terapeutici attualmente in uso prevedono gastrolusi e somministrazione di carbone attivato, catarsi, diuresi forzata, terapie sintomatiche di rianimazione e a prevenzione o sostegno dell'insufficienza epatica.

In questo lavoro vengono presentati i risultati ottenuti su 16 casi ricoverati, nell'arco di 30 mesi, per intossicazione acuta da *Amanita phalloides*, e trattasi, oltre che con il consueto protocollo, con N-acetilcisteina (NAC). Tale trattamento, rigorosamente associato alla diuresi forzata (DF), viene effettuato a prevenzione e sostegno dell'insufficienza epatica.

INTRODUZIONE

I funghi superiori, valutati numericamente in oltre 3000 specie, comprendono 7 specie velenose mortali. Fra queste le Amanite velenose (*Amanita phalloides*, *A. verna* e *A. virosa*) rappresentano senza dubbio la causa di intossicazione da funghi più temibile per l'elevata frequenza e la gravità della sindrome che esse determinano. Esse vengono in genere confuse con il prataiolo, il chiodino e la vescia, e l'unico criterio sicuro di riconoscimento del fungo è l'identificazione morfologica eseguita da micologi esperti (1).

Le Amanite velenose sono funghi dotati di tossicità intrinseca diretta, deter-

minata cioè dalla presenza di principi attivi tossici prodotti dal fungo attraverso i normali processi biochimico-metabolici (7).

Da un punto di vista clinico la classificazione dei funghi tossici viene fatta in base alla sindrome di cui essi sono responsabili. Esistono due situazioni cliniche nettamente differenziate in base al tempo di latenza fra l'ingestione e la comparsa della sintomatologia: infatti l'intossicazione da funghi può manifestarsi con una sindrome precoce (poco dopo o entro 2-4 ore) oppure con una sindrome tardiva, cioè dopo 8-12 ore ed oltre dall'ingestione. Le Amanite velenose sono responsabili di quest'ultima sindrome, e sono i funghi più pericolosi perché (1,7)

- provocano la più alta incidenza di mortalità
- la comparsa tardiva dei sintomi iniziali può indurre a consumare, durante il periodo di latenza, un'altra quantità dello stesso fungo
- i primi sintomi possono avere caratteri lievi e di non lunga durata, e sono spesso seguiti da un periodo di remissione spontanea; questo relativo e momentaneo benessere induce il paziente a sottovalutare la propria patologia e la parte alla ospedalizzazione e alla terapia in fase ormai tardiva (1).

SINDROME FALLOIDEA

È determinata dall'ingestione di *Amanita phalloides*, *A. virosa*, *A. verna*. L'*Amanita phalloides* è il fungo più pericoloso sia per la gravità dell'avvelenamento sia per la sua frequenza nelle nostre regioni.

Le principali sostanze responsabili del grave quadro tossico sono le amatoossine, presenti in concentrazione di circa 0,2-0,4 mg/g di fungo fresco; la DL₅₀ di questi principi tossici è di circa 0,1 mg/kg di peso corporeo, corrispondenti per un adulto a 50 grammi di fungo fresco. Le fallotossine, altro gruppo di principi tossici presenti nelle amanite, sono tossicologicamente meno rilevanti (1,3).

Le tossine hanno azione diretta sul tubo digerente con conseguente gastroenterite acuta grave, spesso emorragica, che porta a gravi alterazioni della flora batterica intestinale, innescando la virulenza della flora patogena. Alla gastroenterite tossica può conseguire, per perdita massiva di acqua, di elettroliti e anche di sangue, un quadro di insufficienza renale acuta e shock irreversibile. Le amatoossine assorbite e passate in circolo, vi persistono per circa 36 ore dall'ingestione; vengono eliminate in prevalenza dal rene, per filtrazione glomerulare senza riassorbimento tubulare, e si ritrovano nelle urine fino a 36-48 ore; sono presenti inoltre nell'aspirato gastroduodenale a 60-72 ore dall'intossicazione, il che depone per la presenza di una via biliare di eliminazione con riassorbimento enterico (1, 5, 7).

L'organo bersaglio è il fegato per l'azione tossica selettiva delle tossine sugli epatociti; il meccanismo di azione è il blocco della sintesi delle proteine attra-

verso l'inibizione della trascrizione del DNA in RNA (blocco della RNA-polimerasi B); ne consegue necrosi cellulare. Se anche una limitata porzione di epatociti viene risparmiata e il soggetto supera l'intossicazione, la rigenerazione epatica è per solito rapida e senza apprezzabili reliquati funzionali (1).

I casi letali di intossicazione da *A. phalloides*, nelle statistiche più recenti, variano tra il 10 e il 15%; possono salire fino all'80% per ingestioni massive e ripetute o per insufficiente o tardivo trattamento (1).

La sintomatologia dell'intossicazione da Amanite velenose può essere raggruppata in 4 periodi fondamentali (7):

1. Periodo dell'incubazione: va in genere da 6 a 16 ore dall'ingestione ed è caratterizzato, sul piano clinico, dal silenzio sintomatologico.
2. Periodo della sindrome gastrointestinale: dopo la fase dell'incubazione compaiono dolori addominali, vomito, diarrea con andamento a crisi. A seguito di ciò si può verificare un quadro grave di squilibrio elettrolitico e di disidratazione che può portare a shock, insufficienza renale acuta e morte.
3. Periodo del danno epatico: a partire da 24-48 ore dall'ingestione si rilevano le alterazioni dei dati di laboratorio, spesso in progressione rapida e andamento a poussées:
 - aumento delle transaminasi
 - ipoglicemia
 - caduta dell'attività protrombinica
4. Periodo dell'insufficienza epatica: i valori di attività protrombinica possono cadere anche al di sotto del 10%; si ha iperbilirubinemia e iperammoniemia. Dopo questo periodo, e in genere in 4°-5° giornata, si hanno due possibilità (1):
 - lenta risoluzione con diminuzione degli enzimi e innalzamento dei valori di attività protrombinica;
 - caduta degli enzimi (AST e ALT), persistenza di bassi valori di attività protrombinica, aumento dell'ammoniemia ed esito letale in coma epatico.

Dal punto di vista diagnostico, sono elementi probativi per la diagnosi (7):

- intervallo di 6-16 ore fra ingestione e comparsa dei primi disturbi di irritazione gastrointestinale
- stessi sintomi di irritazione gastrointestinale in altri commensali (criterio epidemiologico)
- la specie del fungo ingerito è stata riconosciuta appartenente alla famiglia delle Amanite velenose
- il quadro biumorale è già alterato (anche se di poco; es: aumento delle transaminasi) al primo controllo
- accertamento della presenza di amatoossine nelle urine o nel sangue (metodo RIA); la negatività del test non ha valore di certezza di esclusione.

In questi casi si pone l'indicazione assoluta a ospedalizzare il paziente. Ogni

8-12 ore è necessario controllare: azotemia, esame urine, creatininemia, AST, ALT, attività protrombinica, bilirubinemia.

Il protocollo terapeutico della intossicazione da *Amanita phalloides* utilizzato dal Centro Antiveneni di Milano prevede (7): gastrolusi e catarsi salina (anche se è presente diarrea) con solfato di Na o Mg (0,3g/kg); segue somministrazione di carbone attivato come adsorbente (1 g/kg/die in tre dosi refratte, ripetute per tre giorni). Contemporaneamente viene iniziata la somministrazione di neomicina granulare 6 % (45 mg/kg in quattro dosi frazionate nelle 24 ore), oppure, in caso di impossibilità di somministrazione per via orale, di penicillina ad alti dosaggi allo scopo di inibire la componente endotossica. Nello stesso tempo, appena il paziente viene ricoverato, è indicato instaurare subito una diuresi forzata (nei bambini il doppio dei liquidi indicati nelle 24 ore oltre alla compensazione delle perdite per vomito e diarrea; negli adulti, 1 L/10 kg di peso oltre alle perdite). Nella scelta dei liquidi si preferiscono soluzioni glucosate al 5-10% con eventuale aggiunta di elettroliti sulla guida del controllo del bilancio idroelettrolitico. Il meccanismo di eliminazione delle amatoossine e l'assenza di legame proteico indicano la diuresi forzata come tecnica di depurazione e controindicano la plasmafèresi (1).

La terapia a prevenzione e supporto del danno epatico si basa sulla precoce somministrazione endovenosa di N-acetilcisteina al dosaggio di 150 mg/kg di peso in bolo in soluzione glucosata al 5%, seguita da infusione continua di 50 mg/kg ogni 4 ore fino a normalizzazione dei parametri di funzionalità epatica. Oltre a questa terapia si aggiunge quella sintomatica a sostegno dell'insufficienza renale e delle alterazioni della coagulazione.

Le restanti terapie sono sintomatiche e di rianimazione.

CASISTICA CLINICA

In questo lavoro vengono presentati i risultati ottenuti su 18 pazienti ricoverati, nell'arco di 30 mesi, per intossicazione acuta da *Amanita phalloides*, e trattati, oltre che con il consueto protocollo, con N-acetilcisteina.

In tutti questi casi l'intossicazione è stata accertata mediante determinazione radioimmunologica dell'amanitina urinaria.

I 18 pazienti sono stati suddivisi, utilizzando come criterio differenziale il livello massimo delle transaminasi, in due gruppi:

- gruppo I: casi lievi: 6 pazienti (valore max transaminasi: < 150 UI/L)
- gruppo II: casi gravi: 12 pazienti (valore max transaminasi: > 150 UI/L)

L'andamento biochimico-clinico, la terapia e l'esito delle intossicazioni nei 18 pazienti (10 femmine e 8 maschi, di età compresa fra 19 e 72 anni) è schematizzato e riassunto in Tabella 1 e 2.

TABELLA 1: INTOSSICAZIONE DA *AMANITA PHALLOIDES*: CASI CLINICI LIEVI

Paziente (età/sexo)	lat. (ore)	Aman. urin.	sintomi/segni principali	ALT			AST			AP (%)			terapia NAC	esito
				ingr	max	dim	ingr	max	dim	ingr	min	dim		
42 m	12	72	s. tipica	45	98	29	92	90	31	50	45	70	si (10 gg)	fav
48 m	12	69	diarrea	12	51	24	14	47	13	71	53	84	si (10 gg)	fav
46 f	15	79	s. tipica	18	68	51	21	45	26	100	56	79	si (6 gg)	fav
25 f	12	6,7	s. tipica	9	32	16	12	16	10	63	52	61	si (13 gg)	fav
32 f	26	6	nausea, diarrea	20	41	27	15	38	22	72	55	59	si (per os, 8 gg)	fav
40 f	14	26	s. tipica	25	130	60	20	84	19	100	66	70	si (per os, 8 gg)	fav

I valori delle transaminasi (ALT, AST) e dell'attività protombinica (AP) si riferiscono all'ingresso in reparto (ingr), al valore massimo raggiunto (max) e al momento della dimissione (dim).
La durata della terapia con Nac è indicata fra parentesi (in giorni).
lat: tempo di latenza fra ingestione e comparsa dei sintomi.
fav: favorevole.
ind: non dosabile
Aman. urin: dosaggio amanitina urinaria γ /L).

TABELLA 2: INTOSSICAZIONE DA *AMANITA PHALLOIDES*: CASI CLINICI GRAVI

Paziente (età/sexo)	lat. (ore)	Aman. urin.	sintomi/segni principali	ALT			AST			AP (%)			terapia NAC	esito
				ingr	max	dim	ingr	max	dim	ingr	min	dim		
45 m	13	97	s. tipica	1270	4800	117	1050	3500	30	46	40	75	si (12 gg)	fav
51 m	24	>100	s. tipica	50	317	40	85	707	21	100	61	71	si (12 gg)	fav
37 m	10	37	s. tipica	55	11780	187	55	11640	29	69	22	51	si (11 gg)	fav
38 f	20	55,8	s. tipica	180	2140	24	121	2540	31	33	30	65	si (10 gg)	fav
51 f	22	5	s. tipica	464	4850	256	278	4150	190	50	44	63	si (14 gg)	fav
19 f	24	100	s. tipica + conf. mentale, epistassi	3176	3960	62	3366	3980	41	66	10	48	si * (13 gg)	fav
55 m	24	68	s. tipica + sepoli, emorragie, ARDS	3700	3745	80	1600	3600	38	21	10	20	si * (10 gg)	exitus
62 m	14	87	s. tipica	21	907	81	30	692	25	100	51	77	si (10 gg)	fav
59 f	12	9,6	s. tipica	2240	7980	2100	1780	5610	290	19	7,4	ind	si * (4 gg)	exitus
60 f	12	6	s. tipica	2048	3340	1380	1650	1430	105	29	19	31	si * (5 gg)	exitus
36 m	9	12	s. tipica	440	2140	58	416	1740	44	50	37	70	si * (13 gg)	fav
72 f	9	90	s. tipica	92	2420	96	144	2240	39	32,5	27	68	si * (13 gg)	fav

* = terapia iniziata 48 ore dopo il ricovero ** = terapia iniziata 30 ore dopo il ricovero

I valori delle transaminasi (ALT, AST) e dell'attività protombinica (AP) si riferiscono all'ingresso in reparto (ingr), al valore massimo raggiunto (max) e al momento della dimissione (dim).
La durata della terapia con Nac è indicata fra parentesi (in giorni).
lat: tempo di latenza fra ingestione e comparsa dei sintomi.
fav: favorevole.
ind: non dosabile
Aman. urin: dosaggio amanitina urinaria γ /L).
*: terapia iniziata 48 ore dopo il ricovero.
**: terapia iniziata 30 ore dopo il ricovero.

RISULTATI

Su 18 pazienti affetti da intossicazione da *Amanita phalloides*, in 12 casi si è avuto esito favorevole (6 pazienti del gruppo I e 9 pazienti del gruppo II) mentre in 3 pazienti (16,6%) del gruppo II si è avuto esito infausto.

I parametri di rilievo hanno mostrato i seguenti andamenti:

1. Test per l'amanitina urinaria (γ /L) (positivo in tutti i casi):

- range casi totali: 5 - > 100 (media: 51,45)
- range casi lievi: 6-79 (media: 43,11)
- range casi gravi: 5 - > 100 (media: 55,61)
- range casi letali: 6-68 (media: 27,86)
- range casi non letali: 5 - > 100 (media: 56,16)

2. Tempo intercorso fra l'assunzione dei funghi e la comparsa sintomi (ore):

- range casi totali: 9-26 (media: 15,7)
- range casi lievi: 12-26 (media: 15,16)
- range casi gravi: 9-24 (media: 16,08)
- range casi letali: 12-24 (media: 16)
- range casi non letali: 9-26 (media: 15,73)

3. Livelli dei parametri di funzionalità epatica:

* ALT (alanino-aminotransferasi): valori massimi (UI/L):

- range casi totali: 32-11780 (media: 2711,05)
- range casi lievi: 32-130 (media: 70)
- range casi gravi: 317-11780 (media: 4031,58)
- range casi letali: 3340-7980 (media: 5021,66)
- range casi non letali: 32-11780 (media: 2248,93)

* AST (aspartato-aminotransferasi): valori massimi (UI/L):

- range casi totali: 16-11640 (media: 2341,61)
- range casi lievi: 16-90 (media: 53,33)
- range casi gravi: 692-11640 (media: 3485,75)
- range casi letali: 1430-5610 (media: 3546,66)
- range casi non letali: 692-11640 (media: 2100,6)

* AP (attività protrombinica): valori minimi (%):

- range casi totali: 7,4-66 (media: 38,07)
- range casi lievi: 45-66 (media: 54,5)
- range casi gravi: 7,4-61 (media: 29,86)
- range casi letali: 7,4-19 (media: 12,13)
- range casi non letali: 10-66 (media: 43,26)

Riassumendo, non sembra esservi alcuna correlazione fra
* tempi di latenza - gravità quadro clinico

* dosaggio amanitina urinaria - gravità quadro clinico

mentre sembra confermata una correlazione positiva fra

* ritardato inizio terapia (DF- NAC) - gravità quadro clinico

* diminuzione attività protrombinica - gravità quadro clinico

DISCUSSIONE

L'acetilcisteina (N-acetilcisteina, NAC) è l'antidoto di elezione in caso di sovradosaggio acuto, potenzialmente letale, da paracetamolo, ma le indicazioni all'uso antidotico di questo farmaco sono oggi sempre più numerose, anche se alcune di esse non sono ancora perfettamente dimostrate (2, 4).

La citotossicità di numerose sostanze, specialmente a livello epatico, è determinata da radicali liberi, metaboliti reattivi, fortemente elettrofili e dotati di potente azione ossidante, la cui detossificazione avviene principalmente ad opera del glutatone ridotto (6, 8). Al fine di inibire la formazione di composti tossici o di limitare il danno da radicali liberi i migliori risultati sono stati ottenuti con l'uso di composti contenenti gruppi -SH, fra i quali la NAC (4). Questa è risultata efficace nella prevenzione del danno epatico da paracetamolo e da numerose altre sostanze, sia nell'animale di laboratorio che nell'uomo (4). Essa agisce come precursore di solfati inorganici e come reintegratore del glutatone intracellulare: per essere attiva deve venire deacetilata a cisteina. La cisteina (e l'acetilcisteina, suo precursore) può agire direttamente inibendo la formazione di radicali liberi. Tuttavia, in base alla cinetica del tossico in causa, la durata della somministrazione deve essere protratta a lungo (4). L'azione antidotica dell'acetilcisteina può essere quindi spiegata in base ai seguenti meccanismi d'azione:

— precursore del glutatone (previa idrolisi a cisteina)

— apporto di gruppi -SH

— favorisce la riduzione del glutatone ossidato.

Ciò determina nella cellula epatica:

— aumento della concentrazione totale di glutatone

— aumento della concentrazione di glutatone in forma ridotta

— mantenimento del bilancio intracellulare di ossido-riduzione.

Il glutatone ridotto (GSH) epatico è un importante antiossidante intracellulare (6). Quando le scorte di glutatone epatico si esauriscono o arrivano al 30% della norma, i metaboliti tossici attivi non vengono più inattivati dalle vie metaboliche che necessitano di glutatone come donatore di gruppi sulfidrilici, e si combinano quindi con legame covalente con le macromolecole delle cellule

epatiche, causandone la necrosi. Il glutatone, quindi, interviene fondamentale-
mente con due meccanismi:

- diretto: detossificazione dei metaboliti tossici
- indiretto: riduzione dei gruppi tiolici ossidati.

La diagnosi precoce di intossicazione è importantissima poiché la NAC può essere efficace nel prevenire o limitare il danno epatico solo se la terapia viene iniziata tempestivamente. In pratica la terapia deve essere iniziata al momento della comparsa dei sintomi gastroenterici, prima dell'inizio del periodo di danno epatico, e senza attendere il risultato della determinazione plasmatica o urinaria dell'amanitina.

Bisogna però tener presente che la somministrazione di composti contenenti gruppi tiolici in pazienti con malattia epatica attiva può essere problematica per il rischio di precipitare una encefalopatia epatica: ciò è possibile ovviamente anche nell'epatite di *Amanita phalloides*, qualora il trattamento venga iniziato tardivamente nel periodo di danno o di insufficienza epatica (4).

Il dosaggio dell'acetilcisteina, la via di somministrazione e la durata della terapia variano lievemente secondo la gravità della intossicazione.

La terapia con acetilcisteina può essere effettuata sia per via orale che endovenosa, compatibilmente con il quadro clinico del paziente (es.: vomito, diarrea). I dosaggi raccomandati, tuttavia, sono empirici ed è difficoltoso comparare l'efficacia fra i trattamenti utilizzati in letteratura, anche perché i pazienti mostrano notevoli variazioni individuali nella risposta alla potenziale dose tossica di xenobiotici (es: differenze genetiche e razziali). Descriviamo ora i protocolli più utilizzati.

a) Terapia endovenosa

La NAC viene infusa per via endovenosa in dose bolo di 150 mg/kg (diluata in 200 mL di soluzione glucosata al 5%) in 15 minuti, seguita da 50 mg/kg in 500 mL di soluzione glucosata al 5% in 4 ore e da 100 mg/kg in 1000 mL di soluzione glucosata al 5% nelle seguenti 16 ore; in questo modo si somministra un totale di 300 mg di acetilcisteina in 20 ore. La quantità dei liquidi da somministrare per via endovenosa nei bambini deve essere regolata in base all'età e al peso del bambino. La somministrazione endovenosa di NAC per 40 ore (dose iniziale di 140 mg/kg, seguita da 12 somministrazioni di 70 mg/kg come dose di mantenimento ogni 4 ore) sembra più efficace del protocollo di 20 ore.

b) Terapia orale

La NAC può essere somministrata per os in soluzione al 5% in una bevanda gradevole o, se somministrata per via intragastrica, attraverso il sondino naso

gastrico in soluzione acquosa. La dose iniziale (140 mg/kg) è seguita da una dose di mantenimento (70 mg/kg ogni 4 ore per 68 ore) per un totale di 17 dosi. Se il paziente vomita entro 1 ora dalla somministrazione della dose, questa deve essere risomministrata.

La terapia orale con NAC è controindicata se sono stati somministrati adsorbenti orali o se presente vomito.

c) Durata della terapia

La durata della terapia varia da caso a caso; in generale può essere utile seguire il seguente schema:

- trattamento preventivo per os in caso di dubbia ingestione di *Amanita*: ciclo di terapia di 24 ore
- trattamento preventivo per via endovenosa in caso di dubbia ingestione di *Amanite* se il paziente vomita: ciclo di terapia di 24 ore
- trattamento terapeutico per via endovenosa in caso di sicura ingestione di *Amanita* o di alterazioni enzimatiche dimostranti epatolesività: ciclo completo a dosi piene per 48 ore o più (fino a normalizzazione delle alterazioni enzimatiche).

Il trattamento deve essere sospeso nei pazienti che mostrano segni di sviluppo di grave insufficienza epatica (poiché si corre il rischio di precipitare una encefalopatia epatica) e anche in caso (rarissimo) di gravi reazioni allergiche: in caso di lievi reazioni, la somministrazione di un cortisonico e/o di un antiistaminico può rendere reversibile la sintomatologia e consentire il proseguimento della terapia (4).

In corso di trattamento antidotico con NAC è sempre necessario assicurare al paziente una buona diuresi.

I dosaggi di acetilcisteina utilizzati presso il Centro Antiveneni di Milano sono riassunti in Tabella 3.

CONCLUSIONI

Dall'analisi dei casi studiati presso il Centro Antiveneni di Milano, come già noto dalle casistiche riportate in letteratura, sembra che non vi sia alcuna correlazione fra tempi di latenza e gravità del quadro clinico così come fra dosaggio della amanitina urinaria e gravità del quadro clinico. Esiste invece una correlazione positiva fra lentezza di inizio terapia (DF+ NAC) e gravità del quadro clinico così come fra la diminuzione della attività protrombinica e gravità del quadro clinico.

DOSAGGIO DI ACETILCISTEINA NELL'INTOSSICAZIONE
DA *AMANITA PHALLOIDES*

dose di attacco

- 150 mg/kg (in 10-20-minuti)

dose di mantenimento *

- (a) 50 mg/kg/4 h x 6 volte oppure 50 mg/kg/4 h x 1 volta
seguita da 100 mg/kg in 16 ore

- (b) 50-70 mg/kg/4 h per 48 ore o più

* somministrazione

- per ds diluita in bevanda gradevole

- per via endovenosa diluita in soluzione glucosata al 5% (diluizione secondo la quantità di liquidi programmata giornalmente)

(a) protocollo da effettuare in caso di assenza di alterazioni enzimatiche dimostranti epatolesività

(b) protocollo da effettuare in caso di alterazioni enzimatiche, dimostranti epatolesività

In pratica nella terapia dell'intossicazione da *Amanita phalloides* hanno primaria importanza:

- reidratazione (per prevenire l'insufficienza renale)
- carbone attivato (per aumentare l'eliminazione delle amatossine)
- diuresi forzata (per aumentare l'eliminazione delle amatossine)
- N-acetilcisteina (radical scavenging: per prevenire o limitare il danno epatico).

L'efficacia di tutte queste misure dipende in modo assoluto dalla precocità dell'intervento terapeutico.

La NAC non agisce con meccanismo antidotico specifico nei confronti della amanitina, bensì attraverso un meccanismo antidotico aspecifico (antiossidante, scavenger) nei confronti delle sostanze ossidanti che hanno un ruolo importante nel determinismo della lesione cellulare.

Quindi, nell'esperienza del Centro Antiveneni di Milano, il trattamento antidotico con acetilcisteina abbinato alla diuresi forzata può avere un ruolo anche nel trattamento dell'intossicazione acuta da *Amanita phalloides*.

BIBLIOGRAFIA

1. BOZZA-MARRUBINI M., GHEZZI-LAURENZI R., UCCELLI P. - Intossicazioni acute. Meccanismi, diagnosi e terapia. OEMF, via Edolo 42, pag. 1010-1025, Milano, 1987.
2. DAWSON J. R., NORBECK K., ANUNDI I., MOLDÉUS P. - The effectiveness of N-acetylcysteine in isolated hepatocytes, against the toxicity of paracetamol, acrolein, and paraquat. Arch Toxicol, 1984; 55: 11-15.
3. FAULSTICH H., FAUSER U. - The course of Amanita intoxication in beagle dogs. In Faulstich et al (Eds) Amanita toxin and poisoning, pp 115-120, Witzstrock, Baden-Baden, 1980.
4. FLANAGAN R. J. - The role of acetylcysteine in clinical toxicology. Med Toxicol, 1987; 2: 93-104.
5. FLOERSHEIM G. L. - Treatment of human amatoxin mushroom poisoning. Med Toxicol, 1987; 2: 1-9.
6. MEISTER A. - Selective modification of glutathione metabolism. Science, 1983; 220: 471-477.
7. RUGGERONE M. L., LOCATELLI C. - Intossicazioni da funghi velenosi. Sintomi e terapia. Ceck-Up, 1987; 54: 48-51.
8. WONG B. K., CHANG H. C., CORCORAN G. B. - Selective effects of N-acetylcysteine stereoisomers on hepatic glutathione and plasma sulphate in mice. Toxicol Appl Pharmacol, 1986; 86: 421-429.

Indirizzo degli autori:

C. Locatelli - D. Maccarini - M. Ferruzzi - G. Olibet & M. L. Ruggerone:
Centro Antiveneni - Ospedale Niguarda Ca' Granda - Milano