

Rabdomiolisi: hai preso in considerazione l'intossicazione alimentare da quaglie?

In Depth Review

Carlo Basile^{1,2}

1 Divisione di Nefrologia, Ospedale Miulli, Acquaviva delle Fonti, Bari, Italia
2 Associazione Nefrologica Gabriella Sebastio, Martina Franca, Taranto, Italia



Carlo Basile

Corrispondenza a:

Carlo Basile,
Via C. Battisti 192
74121 Taranto, Italy
Tel + 39-099-4773688
E-mail: basile.miulli@libero.it

ABSTRACT

La rabdomiolisi (R) è una condizione medica complessa che comporta la rapida dissoluzione del muscolo scheletrico danneggiato. L'interruzione dell'integrità del muscolo scheletrico porta al rilascio diretto di componenti intracellulari, tra cui mioglobina, creatina chinasi, aldolasi e lattato deidrogenasi, nonché di elettroliti, nel torrente ematico e nello spazio extracellulare. Clinicamente, la R si manifesta con una triade di sintomi: mialgia, debolezza degli arti e mioglobinuria senza ematuria. La R, a seguito della precipitazione della mioglobina nei tubuli renali, può essere complicata da insufficienza renale acuta. Il coturnismo è una malattia caratterizzata da R acuta dopo il consumo alimentare di una specie di quaglie molto comuni in Europa (*Coturnix coturnix*), che a loro volta hanno ingerito sostanze tossiche (e principalmente la coniina) presenti in una pianta erbacea, la cicuta maggiore (*Conium maculatum*). La coniina può essere letale alla dose di 150 mg ma in dosi più piccole produce effetti neurotossici, R acuta ed insufficienza renale acuta. Il congelamento, la frollatura e la cottura delle quaglie non inattivano gli alcaloidi della cicuta maggiore presenti nelle carni e soprattutto nelle parti digestive degli uccelli. Il coturnismo è relativamente raro, ed è più comune nei paesi europei e soprattutto in quelli che si affacciano sul Mare Mediterraneo. Il quadro clinico del coturnismo include neurotossicosi, tremori, vomito, paralisi muscolare, insufficienza/paralisi respiratoria, R ed insufficienza renale acuta. Il coturnismo dovrebbe essere preso in considerazione in pazienti che presentano una R acuta, particolarmente in situazioni geograficamente e temporalmente appropriate. Le caratteristiche genetiche, biochimiche ed epidemiologiche del coturnismo non sono ancora completamente note; aspettiamo pertanto dati affidabili da studi sperimentali.

PAROLE CHIAVE: cicuta, coniina, coturnismo, insufficienza renale acuta, quaglie, rabdomiolisi

Introduzione

La rhabdomiolisi (R) (letteralmente dissoluzione del muscolo striato) è una condizione medica complessa che comporta la rapida dissoluzione del muscolo scheletrico danneggiato. L'interruzione dell'integrità del muscolo scheletrico porta al rilascio diretto di componenti intracellulari, tra cui mioglobina, creatina chinasi (CK), aldolasi e lattato deidrogenasi, nonché elettroliti, nel torrente ematico e nello spazio extracellulare [1]. La lesione muscolare si manifesta generalmente con un danno diretto del sarcolemma e/o una riduzione di ATP cellulare che porta ad un incremento intracellulare di calcio (generalmente immagazzinato nel reticolo sarcoplasmatico tramite pompe ATP-dipendenti), distruzione della struttura fibrillare e successiva morte dei miociti. Questo provoca la liberazione delle sostanze intracellulari, in particolare della mioglobina, presente in concentrazioni elevate [1].

Il quadro clinico della R varia da una malattia asintomatica con innalzamento dei livelli sierici di CK ad una condizione pericolosa per la vita associata a aumenti estremi della CK, squilibri elettrolitici, insufficienza renale acuta e coagulazione intravascolare disseminata. Sebbene la R sia spesso causata da lesioni traumatiche dirette (crush syndrome), la condizione può anche essere il risultato di farmaci, tossine, infezioni, ischemia muscolare, disturbi elettrolitici e metabolici, disturbi genetici, strenui esercizi o riposo prolungato a letto e stati clinici indotti dalla temperatura come la sindrome neurolettica maligna e l'ipertermia maligna. Clinicamente, la R si manifesta con una triade di sintomi: mialgia, debolezza degli arti e mioglobinuria senza ematuria, descritta classicamente come urine color tè. Tuttavia, questa rigida rappresentazione dei sintomi può essere fuorviante poiché la triade è osservata in meno del 10% dei pazienti, mentre più del 50% non lamenta dolori muscolari o debolezza, presentando solamente urine pigmentate come sintomo di presentazione iniziale [1]. I livelli sierici di CK sono il test di laboratorio più sensibile per valutare una lesione muscolare che ha la potenzialità di causare la R [1].

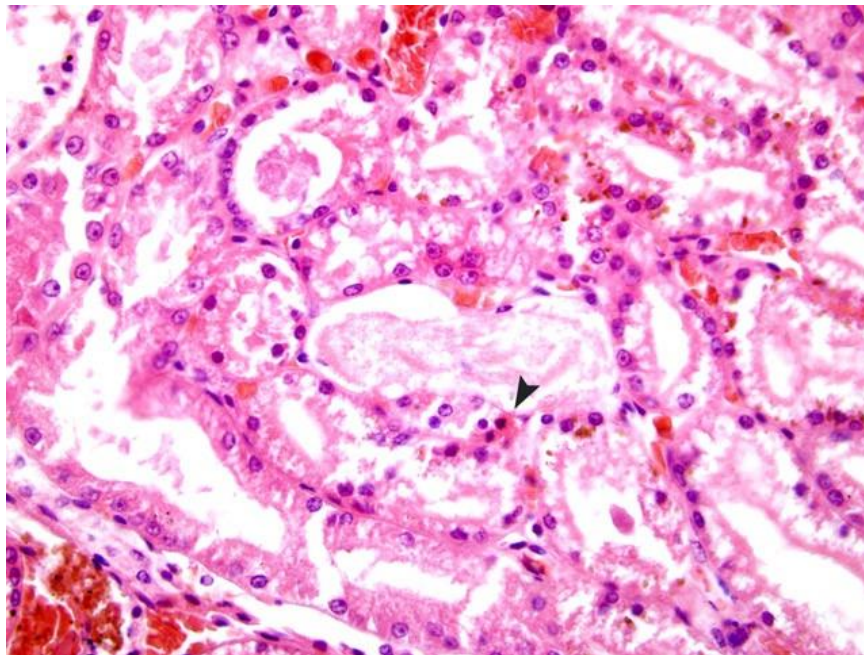


Fig. 1: Biopsia renale, microscopia ottica (ematossilina-eosina, 400 x). Necrosi multifocale delle cellule epiteliali tubulari. Esse appaiono rimpicciolite, ipereosinofile e con nuclei picnotici (freccia). Nell'interstizio sono visibili piccole aree emorragiche.

La R, a seguito della precipitazione della mioglobina nei tubuli renali, può essere complicata da insufficienza renale acuta (Figura 1) [2]. La mioglobina è una proteina rosso scura di 17,8 kDa, che si riscontra nel sangue solo in caso di R; essa è generalmente filtrata dal glomerulo renale ed endocitata dalle cellule epiteliali del tubulo renale, e viene eliminata nelle urine solo quando supera la soglia renale di 0,5-1,5 mg/dl. Il meccanismo con cui la mioglobina è in grado di portare ad un danno renale non è completamente chiaro, anche se si pensa che possano intervenire tre fattori concomitanti [2]:

1. La formazione di cilindri intratubulari;
2. L'effetto tossico diretto della mioglobina sulle cellule tubulari renali: la mioglobina di per sé non è dotata di alcun potere tossico se le urine persistono alcaline; nel caso di acidosi locali, si ha un distacco del ferro dal gruppo eme che è in grado di generare radicali liberi. In caso di mioglobinemia di grado lieve, le cellule del tubulo renale posseggono scavengers in grado di tamponare il danno ossidativo, mentre quando la mioglobinemia diviene elevata, le cellule renali vanno incontro ad un notevole danno ossidativo;
3. La vasocostrizione renale, che si sviluppa in caso di R per diversi motivi:
 1. il muscolo danneggiato porta ad un sequestro locale di liquidi, con conseguente deplezione di volume intravascolare ed attivazione del sistema renina-angiotensina, vasopressina e del sistema ortosimpatico;
 2. si ha l'attivazione di mediatori vascolari come l'endotelina-1, il Trombossano A2 ed il Tumor Necrosis Factor, che aumentano l'attività vasocostrittiva locale;
 3. si ha una riduzione di ossido nitrico (ad azione vasodilatativa) che svolge una funzione di scavenger in caso di eccessivo danno ossidativo [2].

Coturnismo

Il coturnismo è una malattia caratterizzata da R acuta dopo il consumo alimentare di una specie di uccelli, la quaglia comune della famiglia dei Fasianidi o *Coturnix coturnix*, da cui da cui deriva il nome coturnismo (Figura 2). Ciò accade se le quaglie hanno ingerito le sostanze tossiche presenti in una pianta erbacea della famiglia delle Apiaceae, la cicuta maggiore (*Conium maculatum*) (Figura 3). Il *Conium maculatum* è una pianta erbacea con radice carnosa di colore bianco. Presenta un odore sgradevole e nauseabondo, simile all'urina di gatto o di topo, soprattutto quando la pianta viene spezzata. Cresce spontaneamente nelle campagne italiane, dove preferisce i luoghi freschi (ai bordi delle siepi, nei pressi dei rigagnoli, ai bordi delle strade).



Fig. 2: Esemplare di quaglia comune, uccello della famiglia dei Fasianidi.



Fig. 3: Cicuta maggiore, pianta erbacea della famiglia Apiaceae.

Tutta la pianta è notevolmente velenosa e può portare alla morte. Ciò è dovuto alla presenza di almeno cinque diversi alcaloidi, la coniina, la conidrina, la pseudoconidrina, la metilconicina e la coniceina. La coniina ($C_8H_{17}N$) è l'alcaloide più importante perchè può essere letale alla dose di 150 mg [3], mentre in dosi più piccole produce effetti neurotossici, R acuta ed insufficienza renale acuta [4]. È termostabile ed è rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale dell'uomo; la sua eliminazione avviene attraverso l'apparato urinario e respiratorio [5]. Le quaglie si nutrono in primavera dei germogli del *Conium maculatum* che, appena spuntati, sono inodori. Il congelamento, la frollatura e la cottura non inattivano gli alcaloidi della cicuta maggiore presenti nelle carni e soprattutto nelle parti digestive degli uccelli. La vera incidenza del coturnismo è sconosciuta e probabilmente molti casi non sono diagnosticati. Tuttavia esso è relativamente raro, con una incidenza che varia in differenti regioni: è più comune nei paesi europei, e soprattutto in quelli che si affacciano sul Mare Mediterraneo (Tabella 1) [4–11]. Le quaglie sono uccelli migratori che svernano in Africa e all'inizio della primavera migrano seguendo tre rotte: quella occidentale, attraverso l'Algeria, la penisola Iberica e la Francia; quella centrale, attraverso l'Italia; quella orientale, che attraversa il Medio Oriente e termina nel Sud-Ovest della Russia [11].

Autori e anno - Voce bibliografica - Nazione	Numero di casi (n)	Rabdomiolisi/Insufficienza renale acuta (n)	Guarigioni (n)	Decessi (n)
Rizzi D, et al. 1991 - 5 - Italia	17	+/+ (5)	12	5
Papadimitriou A, et al. 1996 - 7 - Grecia	10	+/-	10	0
Tsironi M, et al. 2004 - 4 - Grecia	3	+/-	3	0
Giannopoulos D, et al. 2006 - 8 - Grecia	1	+/-	1	0
Korkmaz I, et al. 2011 - 9 - Turchia	4	+/-	4	0
Bellomo G, et al. 2011 - 10 - Italia	1	+/-	1	0
Gokhan S, et al. 2014 - 11 - Turchia	1	+/+ (1)	1	0
Karakasi MV, et al. 2019 - 6 - Grecia	3	+/+ (1)	2	1

Tabella I: Sommario dei principali studi pubblicati sul coturnismo (in ordine cronologico di pubblicazione).

La prima descrizione conosciuta di questa condizione appare nell'Antico Testamento, che registra una pestilenza subita dagli Ebrei durante il loro esodo dall'Egitto dopo aver consumato grandi quantità di quaglie (Libro dei Numeri 11: versetti 31-34). La cicuta maggiore, invece, è stata storicamente legata a varie morti e il suo veleno è fortemente associato alla condanna a morte di Socrate (399 a.C.) [6]. Si ritiene anche che sia stato usato durante l'antichità classica per uccidere uomini anziani o disabili, non più in grado di lavorare.

Le manifestazioni cliniche del coturnismo includono mialgie, crampi muscolari e disfunzione autonoma, che avvengono a breve distanza dal consumo di quaglie (1,5-10 ore) e durano solitamente 24-48 ore. Gli esami di laboratorio mostrano generalmente livelli aumentati degli enzimi muscolari sierici, che di solito ritornano nella norma entro 1-2 settimane, e mioglobinuria, responsabile del colore thè delle urine [10]. Il coturnismo può essere complicato da insufficienza renale acuta a seguito della precipitazione della mioglobina nei tubuli renali [5]. Va sottolineato che la coniina causa manifestazioni cliniche solo in pazienti suscettibili, per cui può accadere che i pazienti affetti condividano il pasto con altri soggetti che resteranno indenni [4]. Alcuni studi hanno suggerito che via sia una suscettibilità familiare [12] mentre altri studi hanno escluso come causa un pre-esistente difetto enzimatico, suggerendo che il fattore principale del coturnismo sia tossico [7].

Il trattamento del coturnismo è incentrato sulla riduzione dell'assorbimento intestinale della coniina, l'attento monitoraggio delle complicazioni, e la terapia di supporto, soprattutto per l'insufficienza respiratoria ed insufficienza renale acuta. L'insorgenza acuta è grave e spesso con prognosi riservata, ma la percentuale di sopravvivenza è alta se vi è prontezza nel trattamento. La guarigione è rapida, generalmente limitata al giro di alcuni giorni [6].

Casistica personale

Sono giunti alla nostra osservazione 17 casi di coturnismo in un periodo di circa due decenni, tutti occorsi in Puglia [5] e durante il mese di marzo. Tutti i pazienti presentavano mialgie con spasmi dei muscoli degli arti, paravertebrali, intercostali, addominali, e con parossismi iperalgici tali da

costringere i pazienti all'immobilità. Tutti i pazienti presentavano mioglobinuria ed aumento dei livelli sierici degli enzimi muscolari. In 14 casi veniva eseguita l'analisi tossicologica del siero e delle urine per la coniina nel giorno del loro ricovero in ospedale, analisi che risultava positiva in tutti i casi [5].

La nostra casistica presenta outcomes certamente più gravi di quelli riportati in letteratura. Complessivamente, dei 17 pazienti della nostra casistica, l'esito era favorevole nel caso di 12 pazienti, 10 dei quali venivano trattati semplicemente con diuresi forzata e, in alcuni casi, con gastrolusi; di questi 12, due manifestavano insufficienza renale acuta e venivano sottoposti a trattamento dialitico con successiva *restitutio ad integrum* della funzione renale. Cinque pazienti su 17 manifestavano insufficienza renale acuta e venivano sottoposti a trattamento dialitico; due, come già detto, recuperavano la loro funzione renale, mentre gli altri tre morivano durante il trattamento dialitico, rispettivamente nella settimana, sedicesima e ventiduesima giornata. I decessi erano globalmente cinque (29.4% della casistica); oltre ai tre di cui si è detto, gli altri due morivano per problemi respiratori, il primo per paralisi dei muscoli respiratori 36 ore dopo l'intossicazione e il secondo per convulsioni ed arresto respiratorio 2 ore e 45 minuti dopo l'intossicazione [5].

Conclusioni

Il quadro clinico del coturnismo include neurotossicosi, tremori, vomito, paralisi muscolare, insufficienza/paralisi respiratoria, R ed insufficienza renale acuta [6]. Il coturnismo dovrebbe essere preso in considerazione in pazienti che presentano una R acuta, particolarmente in situazioni geograficamente e temporalmente appropriate. Una diagnosi rapida ed una terapia efficace sono elementi chiave nel trattamento del coturnismo. In questo modo è possibile prevenire complicazioni severe, quali l'insufficienza renale acuta, ed avere una prognosi eccellente. Le caratteristiche genetiche, biochimiche ed epidemiologiche del coturnismo non sono ancora completamente note; aspettiamo pertanto dati affidabili da studi sperimentali.

BIBLIOGRAFIA

1. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, et al. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner J* 2015; 15:58-69.
2. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Critical Care* 2014; 18:224.
3. Kennedy WB, Grivetti EL. Toxic quail: a cultural-etiological investigation of coturnism. *Ecol Food Nutr* 1980; 9:15-42.
4. Tsironi M, Andriopoulos P, Xamodraka E, et al. The patient with rhabdomyolysis: have you considered quail poisoning? *CMAJ* 2004; 171(4):325-6.
5. Rizzi D, Basile C, Di Maggio A, et al. Clinical spectrum of accidental hemlock poisoning: neurotoxic manifestations, rhabdomyolysis and acute tubular necrosis. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6:939-43.
6. Karakasi MV, Tologkos S, Papadatou V, et al. Conium maculatum intoxication: Literature review and case report on hemlock poisoning. *Forensic Sci Rev* 2019; 31(1):23-36.
7. Papadimitriou A, Hadjigeorgiou GM, Tsairis P, et al. Myoglobinuria due to quail poisoning. *Eur Neurol* 1996; 36:142-5.
8. Giannopoulos D, Voulioti S, Skarpelos A, et al. Quail poisoning in a child. *Rural Remote Health* 2006; 6:564.
9. Korkmaz I, Güven FMK, Eren SH, et al. Quail consumption can be harmful. *J Emerg Med* 2011; 41(5):499-502.
10. Bellomo G, Gentili G, Verdura G, et al. An unusual case of rhabdomyolysis. *NDT Plus* 2011; 4:173-4.
11. Gokhan S, Cetiner MA, Ozhasenekler A. A rare cause of acute renal failure: coturnism. *African J Emerg Med* 2014; 4:31-3.
12. Ouzounellis T. Some notes on quail poisoning. *JAMA* 1970; 211:1186-7.