

NEFROLOGO IN CORSIA

Nefropatia tubulo-interstiziale acuta da amanita proxima



Andrea Mancini¹, Francesca Assisi², Stefano Balestreri³, Pernina Angelini¹, Michele Bozzi¹, Cristoforo Cuzzola¹, Franca Davanzo², Vincenzo Giancaspro¹, Elvira Laraia¹, Maria Teresa Nisi¹, Annarita Proscia¹, Giuseppe Tarantino¹, Ottavia Vitale¹, Francesco Petrarulo¹

(1) S.C. Di Nefrologia e Dialisi Ospedale Di Venere Bari Italy

(2) Centro Antiveneni - Milano Italy

(3) Servizio Igiene Alimenti e Nutrizione ASL Monza Brianza Italy

Corrispondenza a: Andrea Mancini; S.C. di Nefrologia e Dialisi Ospedale Di Venere Bari; Cel:+39 347 4402862

Mail: andreadot@libero.it

Abstract

Le intossicazioni da funghi non commestibili o velenosi variano a seconda delle tossine presenti e sono rappresentate in ordine di gravità dalla Sindrome falloidea, dalla Sindrome orellanica, dalla Sindrome gromitrica, dalla Sindrome gastro-intestinale, dalla Sindrome colinergica, dalla Sindrome Anticolinergica, dalla Sindrome allucinogena, dalla Sindrome coprinica e dalla Sindrome nefrotossica (da Amanita proxima).

L'ingestione di Amanita proxima, determina un quadro di insufficienza renale acuta secondaria a nefrite tubulo-interstiziale con necrosi tubulare.

È giunto alla nostra osservazione un soggetto di sesso femminile dell'età di 45 anni per la comparsa di nausea, vomito ed epigastralgia, da circa 24 ore. Ai controlli ematochimici si evidenzia una modesta alterazione della funzionalità renale, che nelle 12 ore successive, progressivamente peggiora con valori di creatinina 13 mg/dl e azotemia 240 mg/dl, associati ad un incremento degli indici di citolisi epatica: GOT 240 U/l, GPT 350 U/l.

La paziente è ricoverata presso il reparto di nefrologia dell'Ospedale Di Venere di Bari. In anamnesi si rileva l'ingestione, di un unico esemplare di fungo, consumato con altri tre commensali, che però sono asintomatici. È richiesta consulenza al CAV di Milano che ipotizza l'ingestione di Amanita proxima, ipotesi confermata dal Micologo dopo la visione della foto del fungo ingerito: specie Amanita proxima Dumée, scambiata per Amanita ovoidea. La paziente è stata sottoposta ad un programma di emodialisi giornaliero per 5 giorni. Successivamente, la diuresi, riprende gradualmente, con progressiva riduzione dei valori di creatinina sierica e normalizzazione della funzionalità epatica.

Conclusioni: L'Amanita proxima è responsabile di un danno renale reversibile, caratterizzato da una nefrite tubulo-interstiziale acuta con necrosi tubulare e insufficienza renale. La risposta clinica, in caso di ingestione, è soggettiva e dose dipendente.

Parole chiave: amanita proxima, avvelenamento da funghi, funghi nefrotossici, insufficienza renale acuta, nefrite tubulo interstiziale, sindrome nefrotossica

A rare case of acute renal failure related to *amanita proxima* ingestion

Objective: The first cases of acute renal tubulopathy related to *Amanita proxima* poisoning were described in 1994; the mushroom contains a toxin responsible for the allenic-norleucine syndrome, characterised by a kidney damage that occur earlier than in *Cortinarius orellanus* poisoning and generally improve with complete resolution within ten days.

Case report: A 45 years old woman was admitted to the hospital because of nausea, vomiting, and heartburn started the day before. Symptoms occurred eight hours after eating a single big wild mushroom; three friends who had the same meal were all asymptomatic. Twelve hours after the admission the woman became anuric and blood tests showed an impaired renal function: creatinine 13 mg/dL urea 240 mg/dL, AST 240 U / L, ALT 350 U / l. The patient was transferred to the nephrology unit of the Hospital "Di Venere" of Bari and the PCC of Milan was consulted. The toxicologist supposed a nephrotoxic syndrome caused by the consumption of *Amanita proxima* and sent a picture of the mushroom ingested to a mycologist who identified the specie as *Amanita proxima* Dumée, Bull (typical volva reddish-orange, ivory white hat, scaly stalk) sometimes mistaken for *Amanita ovoidea*. Haemodialysis was performed for five days followed by supportive care. Urine output gradually increased, serum creatinine decreased and Ast - Alt normalized.

Conclusions: *Amanita proxima* contains an allenic-norleucine toxin (different from orellanine for the absence of inhibition of alkaline phosphatase), responsible for the reversible kidney damage, characterised by tubulointerstitial nephritis with acute tubular necrosis and renal failure. Occurrence and seriousness of symptoms seem to be variable and dependent on the amount ingested.

Key words: acute renal failure, *amanita proxima*, mushroom poisoning, nephrotoxic mushroom, nephrotoxic syndrome, tubulointerstitial nephritis

Introduzione

Le intossicazioni da funghi non commestibili o velenosi, scambiati per commestibili, variano a seconda delle tossine presenti e sono rappresentate in ordine di gravità e rischio per la vita dalla Sindrome falloidea (da amatossine presenti nell'*Amanita phalloides*), dalla Sindrome orellanica (da orellanina presente nel *Cortinarius orellanus*), dalla Sindrome giromitrica (da giromitrina contenuta nella *Giromitra esculenta*). La maggior parte delle intossicazioni meno pericolose è determinata da funghi, come *Boletus satanas*, *Lactarius torminosus*, *Omphalotus olearius* e molti altri, che contengono tossine irritanti gastro-intestinali non del tutto conosciute. L'ingestione di alcuni funghi velenosi, determina la comparsa di sindromi specifiche come la, Sindrome colinergica (da Inocybi e Clitocybi che contengono muscarina), la Sindrome Anticolinergica (da *Amanita muscaria* e *pantherinica* che contengono acido ibotenico), la Sindrome allucinogena (da *Psilocybe* che contiene psilocibina), Sindrome coprinica (da *Coprinus atramentarius* per interferenza con l'ingestione di alcool, provocando delle manifestazioni disulfiram simili) e la Sindrome nefrotossica (da *Amanita proxima*) [1].

La sindrome nefrotossica o norleucina o proxima è stata descritta per la prima volta nel 1994 in Francia nella Regione di Montpellier [2] in cinque pazienti che presentavano un'insufficienza renale acuta dopo ingestione di *Amanita proxima*, fungo appartenente al Genere *Amanita*, scambiata per *Amanita ovoidea*. L'*Amanita proxima* appartiene alla Sezione Amidella del Genere *Amanita* assieme a *Amanita lepiotoides*, *Amanita ovoidea* e alla *neoovoidea*; di queste solo *Amanita ovoidea* è commestibile mentre la *proxima* e la *neoovoidea* sono nefrotossiche, quest'ultima ha una localizzazione extraeuropea (Taiwan, Cina, Giappone). Nell'ambito del Genere *Amanita* possono essere nefrotossiche anche specie appartenenti alle Sezioni Lepidella e Phalloideae [3] (full text). L'*Amanita proxima* (Figura 1A) è un fungo simbiote che cresce nella macchia mediterranea con latifoglie e conifere su terreno sabbioso e calcareo; in Italia è diffuso in regioni come la Toscana, la Sardegna e la Puglia. Per le sue caratteristiche macroscopiche quali il cappello da 5 a 10 cm, emisferico con cu-

ticola bianca, lamelle fitte bianche, gambo cilindrico sottile e slanciato, carne bianca, spore in massa bianche, volva ocracea, è facilmente confondibile con *Amanita ovoidea* (Bull Fr.) (Figura 1B), il comune farinaccio, con cui spesso condivide il medesimo habitat in ambito mediterraneo-xerofilo. Le caratteristiche fondamentali che consentono una facile differenziazione dell'*Amanita proxima* sono la volva ocracea e l'anello evidente e duraturo che ricade a gonnella sul gambo. Le tossine responsabili di un quadro di insufficienza renale acuta reversibile, non sono perfettamente conosciute, ma nell'*Amanita smithiana* Bas sono state isolate con cromatografia sia la norleucina allenica (aminoheptadienoico acid) [4], sia la clorocrotilglicina [3] (full text). Data la similitudine del danno renale, si ipotizza che sostanze simili siano presenti anche nell'*Amanita proxima*.

La nefrotossicità della norleucina si esplica a carico del tubulo e dell'interstizio come dimostrato dai reperti bioptici dei pazienti affetti da sindrome norleucinica [3] (full text).

Caso clinico

Una donna di 45 anni, caucasica, giunge in pronto soccorso per la comparsa di anoressia, nausea, vomito e epigastralgia da circa 24 ore, viene trattata con terapia sintomatica e dimessa con diagnosi di gastroenterite. Gli esami ematochimici rivelano una creatinina sierica di 1.9 mg /dl e azotemia 60 mg /dl. Dopo 12 ore, per il persistere della sintomatologia e per la comparsa di anuria, la donna torna in pronto soccorso e viene sottoposta nuovamente a controlli ematochimici, che evidenziano un peggioramento degli indici di funzionalità renale: creatinina 13 mg /dl, azotemia 240 mg /dl, associato ad un incremento degli indici di citolisi epatica con GOT 240 U/l e GPT 350 U/l (Tabella 1). La paziente viene ricoverata presso la S.C. di nefrologia: apiretica, normotesa. In anamnesi è riferita l'ingestione di un unico fungo, peraltro fotografato dalla paziente per le particolari dimensioni (Figura 2), consumato anche da altri tre commensali, completamente asintomatici, i controlli ematochimici effettuati su questi ultimi, dimostrano una funzionalità renale perfettamente conservata. L'ecografia renale, della paziente, evidenzia un aumento di volume di entrambi i reni, che si presentano di forma globosa, corticale iperecogena, piramidi midollari globose ed anecogene, inoltre è dimostrata la presenza di una discreta quota di versamento peri-



Figura 1.
1A *Amanita proxima*; Fig.1B *Amanita ovoidea*

renale bilaterale, senza evidenti segni di nefropatia ostruttiva (Figura 3). La TAC addome conferma la presenza della falda liquida perirenale con associata imbibizione delle fasce lateroconali (Figura 4)

Tabella 1. Follow-up ematochimico

	Al ricovero	Vla giornata	VIIa giornata	VIIIa giornata	Xa giornata	Dimissione	Dopo tre mesi
Creatininemia mg/dl	13	7.3	7.8	7.9	4.8	2.2	1.1
Azotemia mg /dl	240	178	205	200	98	73	35
GOT U/l	240	100	81	65	42	35	30
GPT U/l	350	157	120	87	55	37	32
pH	7.350	7.37	7.34	7.38	7.37		
pCO2 mmHg	34.5	35.8	35.3	34.9	36.4		
pO2 mmHg	97	97	98	97.7	97.8		
HCO3- mmol/L	24.8	26	24.8	24.9	25.3		
BE mmol/L	0	0	0	1	0		
Sodiemia mEq/L	142	146	144	148	145	147	142
Potassiemia mEq/L	4.8	4.6	4.5	4.2	3.6	3.9	4.2
Diuresi ml/24 h	0	450	1650	2850	4900	1800	1500

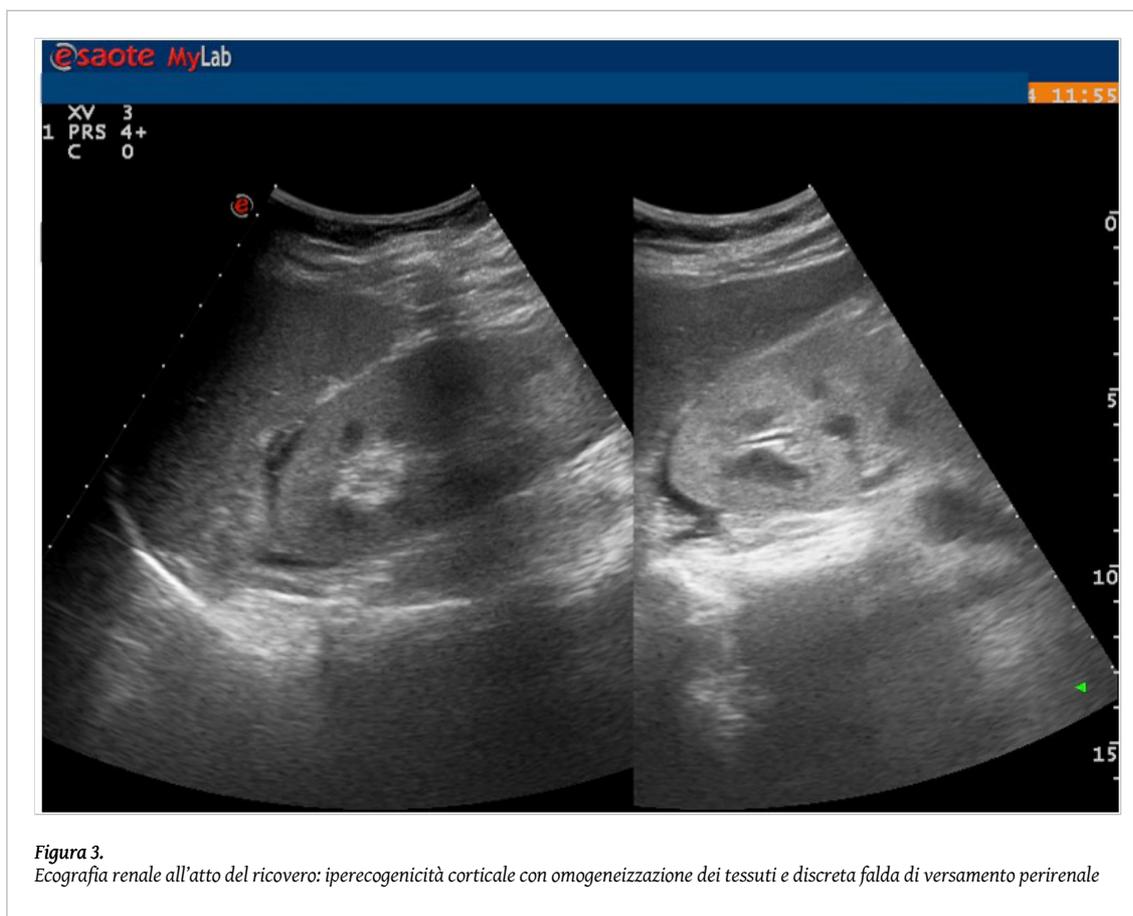


Figura 2.
Fungo assunto dalla paziente

Sospettando una intossicazione da funghi, viene consultato il Centro Antiveneni che, ipotizzando l'ingestione di *Amanita proxima*, richiede una valutazione micologica per una diagnosi differenziale. La foto del fungo ingerito, fotografato dalla paziente per le particolari dimensioni, è inviata al Micologo che identifica la specie come *Amanita proxima* Dumée, (caratteristica Volva arancio-rossastra, cappello bianco avorio, gambo squamoso) scambiata per *Amanita ovoidea* (Bull: Fr). Per il persistere dell'anuria e del grave quadro di insufficienza renale, la paziente è sottoposta ad un programma intensivo di bicarbonato dialisi per 5 giorni. Il sesto giorno con la ripresa della diuresi si decide di soprassedere il trattamento emodialitico e di iniziare una terapia diuretica con 80 mg di furosemide. Nei giorni successivi la diuresi progressivamente aumenta fino a 4900 ml nelle 24 ore; sospesa la terapia diuretica la poliuria è continuata per altri due giorni con una diuresi inizialmente non depurativa. In X^a giornata dal ricovero, i livelli sierici di creatinina e azotemia progressivamente si riducono e i valori delle transaminasi si normalizzano (Tabella 1). La paziente viene dimessa in XV^a giornata con valori di creatininemia 2,2 mg /dl, e azotemia 73 mg /dl. Al controllo ecografico renale, persiste una modesta iperecogenicità corticale, con una riduzione della quota di versamento perirenale. La diagnosi alla dimissione è: insufficienza renale acuta secondaria a sindrome norleucica da *Amanita proxima*. Il controllo ambulatoriale a tre mesi evidenzia una completa restitutio ad integrum della funzione renale con normalizzazione del quadro ecografico (Figura 5).

Discussione

La sindrome nefrotossica o norleucica appartiene alle così dette "nuove sindromi" che hanno richiamato l'attenzione della comunità scientifica negli ultimi anni [5] [6]. L'*Amanita*



proxima, che già dal 2002 è stata inserita fra le specie tossiche di funghi, contiene una tossina, probabilmente simile alla norleucina, un aminoacido allenico e non proteico, termostabile, la cui tossicità è stata dimostrata sperimentalmente negli animali da laboratorio [7] e isolata con cromatografia nell'*Amanita smithiana* [3] (full text). La norleucina è responsabile di un quadro di insufficienza renale acuta reversibile [8] [9] [2] [10] [11] [12], che compare più precocemente rispetto all'intossicazione da *Cortinarius orellanus*, la cui tossina, l'orellanina, inibendo al 90% la fosfatasi alcalina dell'orletto a spazzola delle cellule dei tubuli renali, provoca un quadro di insufficienza renale più tardivo e soprattutto irreversibile [1] [3] (full text) [13] [14].

L'esatto meccanismo d'azione della tossina contenuta nell'*Amanita proxima*, che causa l'insufficienza renale, non è del tutto conosciuto. Secondo alcuni Autori, l'insufficienza renale è data dalla massiva infiltrazione linfocitaria, con formazione di cilindri cellulari e conseguente ostruzione tubulare; per altri, il responsabile è l'accumulo, nel lume tubulare, di materiale cellulare proveniente dalla citolisi epatica [15]. I pochi casi sottoposti a biopsia, mostrano un quadro di nefrite tubulo-interstiziale con marcata infiltrazione linfocitaria, cilindri eosinofili intratubulari e necrosi tubulare con assenza di interessamento vascolare e glomerulare. L'immunofluorescenza è negativa per depositi di complemento e immunoglobuline [3] (full text).

Dopo l'ingestione di *Amanita proxima* il tempo di latenza per la comparsa dei sintomi è variabile: la sintomatologia gastro-enterica (nausea, vomito, diarrea e dolori addominali), di solito non particolarmente intensa, compare dalle 4 alle 12 ore dal pasto. Nelle successive 24-48 ore, compare anoressia, vertigini, ansia e contrazione della diuresi: in questa fase possono già manifestarsi i segni di citolisi epatica e di insufficienza renale ingravescente

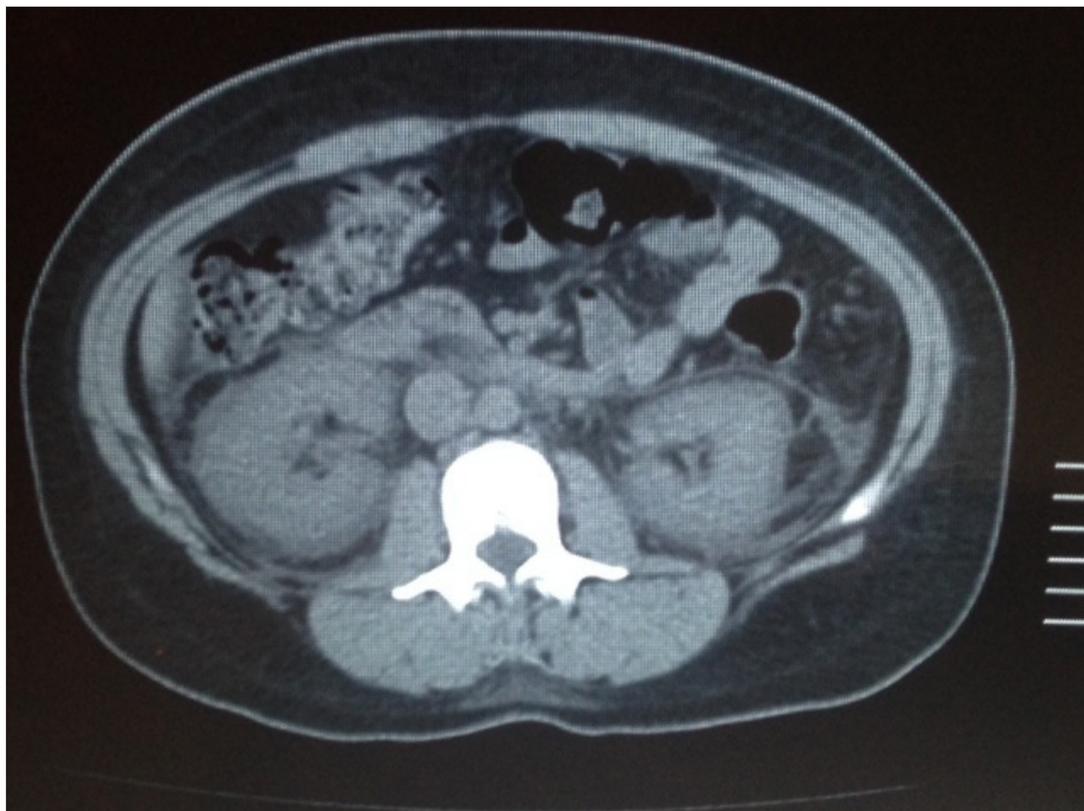


Figura 4.
TAC renale: conferma del versamento perirenale bilaterale

[16], che può richiedere trattamento dialitico. Entro 5-6 giorni dalla comparsa, si ha una ripresa graduale e completa della funzionalità renale [1] [17]. Le manifestazioni cliniche sono soggettive e dose dipendente [1] [17] [18]. Per la diagnosi è fondamentale l'identificazione della specie fungina ingerita con un accurato esame micologico sia macro, sia microscopico effettuato sui resti del cibo cotto e sui residui di pulizia dei funghi consumati [19]. Nel caso preso in esame, non c'erano residui di alcun genere del fungo ingerito. Il raccoglitore, convinto di aver trovato un grosso esemplare di *Amanita ovoidea*, come per le molteplici segnalazioni in letteratura [2] [17] [20] [21] [22] [23], ha fotografato il fungo e l'esame della foto da parte del Micologo, ha consentito una diagnosi certa. Quando il riconoscimento della specie fungina avviene in tempi brevi, è utile la gastrolisi e l'utilizzo del carbone attivo; il riequilibrio delle eventuali perdite idrosaline verificatesi con il vomito e la diarrea, oltre al sostegno delle funzioni vitali. In presenza di anuria e grave insufficienza renale è necessario il trattamento dialitico [1] [2] [8].

Conclusioni

L'ingestione di *Amanita proxima* Dumèrè può essere causa di insufficienza renale acuta nell'ambito di una Sindrome detta norleucinica o nefrotossica. La mancanza di sintomi in altri commensali è una evenienza possibile perchè le manifestazioni cliniche sono individuali e dose dipendente. L'insufficienza renale è sempre reversibile e il trattamento dialitico si rende necessario qualora l'anuria sia persistente o la diuresi non sia depurativa.

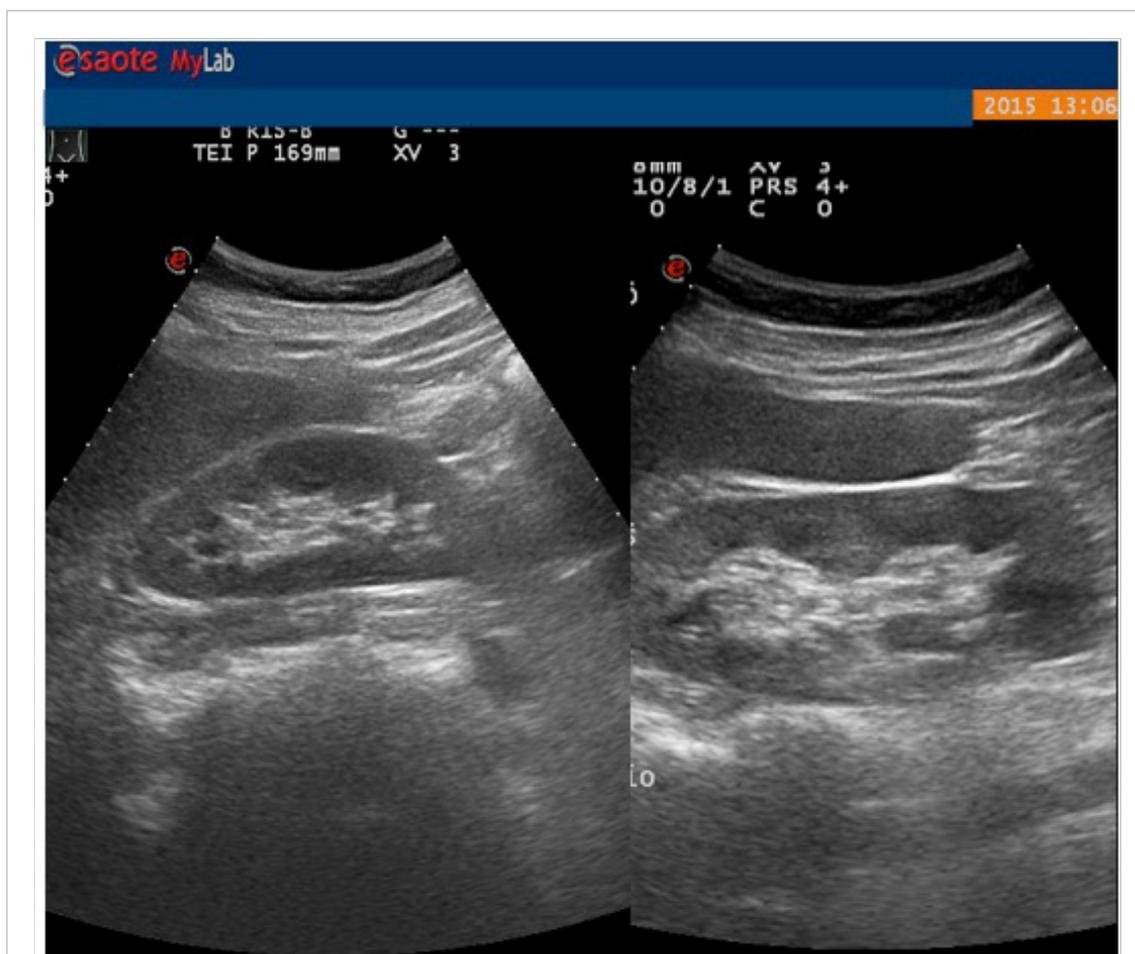


Figura 5.
Ecografia renale dopo 3 mesi: regressione della iperecogenicità corticale e del versamento perirenale

L'individuazione del fungo ingerito è di fondamentale importanza per una diagnosi differenziale con l'insufficienza renale da *Cortinarius orellanus* responsabile di un quadro clinico sovrapponibile per l'insufficienza renale, ma con prognosi completamente differente (irreversibile). Abbiamo interpretato il versamento perirenale, peraltro autolimitatosi e regredito senza alcuna terapia specifica, come un processo essudativo associato alla massiva infiltrazione linfocitaria che caratterizza il quadro di nefrite tubulo interstiziale.

Ringraziamenti

Si ringraziano Emilio Pini e Arturo Baglivo per le immagini

Bibliografia

- [1] Assisi F, Balestrieri S, Galli R: Funghi Velenosi dalla Natura 2008; 110-1
- [2] Leray H, Canaud B, Andary C et al. [Amanita proxima poisoning: a new cause of acute renal insufficiency]. *Nephrologie* 1994;15(3):197-9
- [3] Kirchmair M, Carrilho P, Pfab R et al. Amanita poisonings resulting in acute, reversible renal failure: new cases, new toxic Amanita mushrooms. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012 Apr;27(4):1380-6 (full text)
- [4] Pelizzari V, Feifel E, & Rohrmoser MM: Partial purification and characterization of a toxic component of Amanita smithiana. *Mycologia* 1994; 86:555-560.
- [5] Assisi F, Della Puppa T, Moro P, 2002 - "le amanite e le loro tossine". pagine di micologia 17:7-19. in atti del "2° convegno internazionale di micotossicologia
- [6] Brunelli E, 2006: Le nuove sindromi. Atti del 3° Convegno Internazionale di Micotossicologia. Pagine di Micologia 25: 15-20
- [7] Chilton WS, Tsou G, Kirk L, Benedict RG: A naturally-occurring allelic amino acid. *Tetrahedron Lett* 1968;60:6283-6284.
- [8] Warden CR, Benjamin DR Acute renal failure associated with suspected Amanita smithiana mushroom ingestions: a case series. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 1998 Aug;5(8):808-12
- [9] West PL, Lindgren J, Horowitz BZ et al. Amanita smithiana mushroom ingestion: a case of delayed renal failure and literature review. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology* 2009 Mar;5(1):32-8
- [10] fittizia da eliminare
- [11] Enjalbert F, Gallion C, Jehl F et al. Simultaneous assay for amatoxins and phallotoxins in Amanita phalloides Fr. by high-performance liquid chromatography. *Journal of chromatography* 1992 May 15;598(2):227-36
- [12] Feber J, Nevolova P, Pachtl J, et al. Transient visual impairment after Amanita phalloides intoxication. *Pädiatr Pädol* 1995; 30: 139-141
- [13] Seizer P, Prayon B, Gröne E et al. [Rare differential diagnosis of acute kidney injury--Case 09/2009]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2009 Oct;134(44):2231
- [14] Wessely M, Schönermarck U, Raziourrouh B et al. [Orellanus syndrome: a rare cause of acute renal failure]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2007 Sep;132(37):1880-2
- [15] Valli A. Atti del 2° Convegno Internazionale di Micotossicologia. I funghi quali causa di malattia renale. Viterbo, Dicembre 2001
- [16] Della Maggiore M. Gli avvelenamenti da funghi. *Micoponte* 1. 2007: 24-40
- [17] de Haro L, Jouglard J, Arditti J et al. [Acute renal insufficiency caused by Amanita proxima poisoning: experience of the Poison Center of Marseille]. *Nephrologie* 1998;19(1):21-4
- [18] Soto-Bermejo E, Piqueras-Carrasco J, Pinillos-Echeverría MA et al. [Mushroom poisoning in the southeast of Spain. A new case of Amanita proxima poisoning?]. *Revista clinica espanola* 2011 Sep;211(8):440; author reply 441
- [19] Follesa P. 2009 "Manuale tecnico pratico, per indagini su campioni fungini. AMB – Csm Edizioni, 384 pp
- [20] Crispula H. State lontani da Amanita proxima. *Micologia Veneta* 1985; 1: 3-4
- [21] Ducros J, Labastie J, Saingra S et al. [A supplementary case of Amanita Proxima poisoning as the origin of acute renal insufficiency]. *Nephrologie* 1995;16(4):341
- [22] Neville Poumarat S. Amanita proxima Dumée, una specie tossica vicina a A. ovoidea (Bull.:Fr.) Link. *Micologo* 2001; 33: 12-21
- [23] Courtin P, Gallardo M, Berrouba A et al. Renal failure after ingestion of Amanita proxima. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)* 2009 Nov;47(9):906-8