

RABDOMIOLISI DA FARMACI ANTIDISLIPIDEMIZZANTI E DA FUNGHI: NUOVI PARALLELISMI E SPUNTI PER UNA CORRETTA CONDOTTA ALIMENTARE

Tofani L.*

SUMMARY. Rhabdomyolysis caused by antidyslipidemic drugs and mushrooms: new similarities and suggestions for a correct eating/drinking habit.

Several chemistry-physical and biological causes can induce a rhabdomyolysis that is the final outcome common to a series of lesions damaging the sarcolemma. Some drugs can provoke a rhabdomyolysis that means, more properly, an adverse reaction to the therapeutic use (and not) of some substances. Some types of statins, hypocholesterolemic drugs, have been charged of numerous cases of myopathy and, in more serious situations, of severe rhabdomyolysis. The first statins were extracted from cultivations of ascomycetes. Also some mycotoxins, by mean of mechanisms that are still under study, are in position to provoke rhabdomyolysis and other severe damages to the emunctory and nervous system. Suggestions have been therefore supplied in order to follow a correct and careful eating/drinking habit involving mushrooms in particular in cases of old people, chronic sick people assuming drugs, children and women during pregnancy.

RIASSUNTO

Numerose cause chimiche-fisiche e biologiche possono indurre una rabdomiolisi che è l'esito finale comune ad una serie di lesioni capaci di danneggiare il sarcolemma. Alcuni farmaci possono provocare una rabdomiolisi che costituisce, più propriamente, una reazione avversa all'utilizzo terapeutico (e non) di alcune sostanze. A certi tipi di statine, farmaci ipocolesterolemizzanti, sono stati imputati numerosi casi di miopatia e, nelle situazioni più gravi, di severa rabdomiolisi. Le prime statine furono estratte da colture di ascomiceti. Anche alcune micotossine, con meccanismi che sono ancora oggetto di studio, sono in grado di provocare rabdomiolisi ed altri severi danni all'apparato emuntore ed a quello nervoso. Vengono perciò fornite indicazioni al fine di seguire una corretta e prudente condotta alimentare quando quest'ultima comprende funghi soprattutto nei casi di persone anziane, malati cronici che assumono farmaci, bambini e donne in gravidanza.

* Dirigente Medico, Micologo, Dipartimento Assistenza Sanitaria Territoriale – AUSL n.5 Regione Liguria – Ambito di Sarzana (SP)

FISIOPATOLOGIA DELLA RABDOMIOLISI NON TRAUMATICA

La diagnosi viene posta sulla base di alcuni elementi sintomatologici aspecifici quali l'ipostenia, la fatica, i crampi, il dolore, la rigidità muscolare, l'emissione di urine scure e l'oligo-anuria. La perdita dell'integrità sarcolemmatica determina la fuoriuscita di contenuto intracellulare (enzimi, elettroliti e metaboliti) che caratterizzano, dal punto di vista laboratoristico, il processo rabdomiolitico. Sebbene non esista unanimità su quali siano i livelli di creatinfosfochinasi (CPK) che permettono una diagnosi certa, è stato proposto che questa venga posta per concentrazioni seriche di CPK almeno 5 volte maggiori rispetto al limite superiore del range di normalità (45-260 UI/L). [1]

La creatininchinasi, come noto, è l'enzima che catalizza la conversione di creatin-fosfato in creatina, mettendo a disposizione il fosfato per la sintesi di adenosintrifosfato (ATP) a partire dall'adenosindifosfato (ADP). La mioglobina, proteina contenuta nei miociti e deputata al trasporto dell'ossigeno, viene liberata a seguito della necrosi cellulare: la sua precipitazione a livello dei tubuli renali, eventualmente aggravata da urine acide e di volume ridotto, può condurre all'insorgenza di un'insufficienza renale acuta. [2]. Da notare che l'assenza di mioglobinuria non esclude la presenza di rabdomiolisi in quanto la mioglobina è rinvenibile nelle urine solo quando i suoi livelli plasmatici sono superiori a 0,5-1,5 mg/dl. Inoltre la mioglobinuria è un marker inaffidabile, che compare fra 1 e 3 ore dall'insorgenza della rabdomiolisi e scompare dopo 6 ore. E' stata proposta una formula al fine di valutare il rischio d'insufficienza renale acuta da mioglobinuria (MARF). $\text{Rischio per MARF} = 0,7 [\text{K}^+] + 1,1 \times [\text{creatinina}] + 0,6 [\text{albumina}] - 6,6$. Il valore di 0,1 o superiore è stato trovato nel 41% dei pazienti che hanno sviluppato MARF mentre un valore inferiore a 0,1 non è stato trovato in nessun paziente con MARF. [3]

Qualunque condizione che causi una diminuzione di sintesi o disponibilità, nonché un incremento di consumo dell'ATP a livello della muscolatura striata, può essere causa di rabdomiolisi; difatti la deplezione di ATP conduce ad un'alterazione di funzionalità dei trasportatori di membrana ATP-dipendenti, come la pompa $\text{Na}^+ \text{K}^+$ e $\text{Na}^+ \text{Ca}^{++}$. Il conseguente aumento della concentrazione intracellulare di Ca^{++} esita in un'attivazione delle fosfolipasi con danno alla membrana plasmatica del miocita.

Nei casi di rabdomiolisi, quindi, le alterazioni patogenetiche non traumatiche di origine tossica si verificano, solitamente, per una lesione sarcolemmatica diretta che, aumentando la permeabilità, modifica la concentrazione intracellulare del sodio richiamando dal comparto extracellulare un'elevata quantità di ioni calcio.

ATTIVITÀ IPOLIPEMIZZANTI DEI DERIVATI FUNGINI

I farmaci che diminuiscono i livelli dei grassi nel sangue sono in grado di indurre un danno muscolare, che può essere limitato a dolori muscolari con rialzo della CPK serica oppure causare una vera e propria miopatia secondaria ad una

necrosi delle fibre muscolari. Le prime segnalazioni si riferivano a farmaci derivati dell'acido fibrico, come il clofibrato ed il bezafibrato. Successivamente gli stessi effetti vennero notati, ma con frequenza minore, con gli inibitori della idrossimetilglutaril-Coenzima A (HMG-CoA) reductasi o statine, entrate in commercio più recentemente, quali la simvastatina, pravastatina, cerivastatina, etc. Nel 2000, Ucar e collaboratori, analizzando i dati dello SWEDIS (Swedish Drug Information System) e dell'INTDIS (International Drug Information System) dell'O.M.S., riportavano le numerose reazioni avverse dei cennati farmaci con particolare focalizzazione sui casi di rabdomiolisi.[4]

Il drammatico e rapido crescendo di casi, anche mortali, condusse l'8 agosto 2001 la F.D.A (Food and Drug Administration) americana e la M.C.A. (Medicines Control Agency) inglese a disporre il ritiro dal commercio della cerivastatina raccomandando, con un comunicato, la sospensione del trattamento a tutti i pazienti che erano in terapia con il farmaco specifico in associazione o meno con gemfibrozil. Nel medesimo comunicato venivano altresì fornite indicazioni terapeutiche alternative e sostitutive informando medici e pazienti della dose-dipendenza delle reazioni avverse e della probabile predisposizione genetica di alcuni pazienti che si troverebbero ad essere più esposti all'azione tossica, a livello della componente lipidica della membrana cellulare, dei farmaci ipolipemizzanti. In Italia furono segnalati casi in numero significativamente inferiore rispetto a quello degli altri Paesi, verosimilmente per una prescrizione a dosi minori di quelle utilizzate negli U.S.A. e nel Regno Unito.

Tutte le statine sono associate a casi, rari, di rabdomiolisi ma il rischio attribuibile alla cerivastatina è enormemente superiore rispetto a quello di altre statine. La rabdomiolisi si presenta, in una maggioranza di casi statisticamente significativa, quando la statina è associata a sostanze (come il gemfibrozil, il ketoconazolo, l'itraconazolo, la ciclosporina A.) che inibiscono l'isoenzima metabolizzante CYP3A4 appartenente al complesso P450. Esistono in commercio statine che vengono prevalentemente metabolizzate da altri isoenzimi (come l'isoenzima CYP2C9) e che sarebbero pertanto da preferire nell'uso terapeutico. [5][6]

Non sono unicamente le statine a determinare fenomeni rabdomiolitici e, per limitare l'analisi dei casi alle sole sostanze farmacologiche terapeuticamente utilizzate, bisogna ricordare, fra le tante, l'acido aminocaproico, l'alotano, il cromo, la didanosina, l'entacapone, la lamivudina, la liquirizia a dosi elevate, la nevirapina, l'olanzapina, il pramipexolo. E' inoltre doveroso fare un cenno, per la loro larga utilizzazione in disparati e differenti ambiti, al cromo ed alla cocaina, all'eroina, alle amfetamine ed all'etanolo (quest'ultimo anche come fattore concausale concorrente a molte tossicosi). [7]

La prima statina, isolata nel 1976 in Giappone da Endo, fu la mevastatina (chiamata all'inizio "compactin"), un derivato antibiotico ottenuto da colture di ascomiceti saprotrofi di *Penicillium citrinum*. Successivamente fu isolata un'altra statina, la lovastatina, sempre strutturalmente simile e di natura antibiotica, da colture di altri ascomiceti saprotrofi del genere *Aspergillus (terreus)* e *Monascus*. Furono quindi approntate versioni semisintetiche, chimicamente modificate, che

vennero chiamate pravastatina e simvastatina. Di natura sintetica sono invece la fluvastatina, l'atorvastatina e la cerivastatina. Le statine sono, per la precisione, dei profarmaci poiché la forma attiva è l'ossiacido che si forma in vivo per l'idrolisi del lattone. [8] [9]

I cennati ascomiceti, segnatamente ma non solo quelli del genere *Aspergillus*, sono però anche i responsabili della produzione di micotossine, definite genericamente e comprensivamente come aflatossine, particolarmente pericolose per la salute umana ed animale. Le predette micotossine hanno effetti plurimi e considerevoli su tutti gli apparati e, alcune di esse, sono cancerogene. Fra le micotossine prodotte dai suddetti ascomiceti sono da rammentare le aflatossine (B1 e B2 imputabili ad *Aspergillus flavus*, B1, B2, G1 e G2, imputabili ad *Aspergillus parasiticus*), le ocratossine (imputabili a *Aspergillus ochraceus* e *Penicillium verrucosum*), i tricoteceni (imputabili a *Fusarium graminearum* e *Fusarium sporotrichioides*), le rubratossine (imputabili a *Penicillium rubrum* e *Penicillium purpurogenum*). Delle richiamate forme di aflatossina la più importante è la B1 perché è l'unica che viene trasformata, nell'organismo animale, in M1 con passaggio nel secreto mammario. E' rimarchevole segnalare che la sola contaminazione degli alimenti con aflatossine determina, oltre agli effetti tossici inerenti all'ingestione dei cibi contaminati, una riduzione del valore nutritivo di essi del 5-10% ed una riduzione della presenza di lipidi del 60%. [10][11][12]

RABDOMIOLISI DA FUNGHI

Il 13 settembre 2001 sul "The New England Journal of Medicine" venne pubblicato, da parte di alcuni ricercatori dell'Università di Bordeaux, un articolo riguardante una serie di casi di intossicazione da funghi determinatasi in Francia nel corso di una decina d'anni a partite dal 1992. Da questa data sono stati documentati in Francia 12 casi di rabdomiolisi in seguito a più pasti che includevano grosse quantità di *Tricholoma equestre*. Tre dei dodici pazienti decedettero. I funghi implicati vennero raccolti in una pineta su una costa sabbiosa del sud-ovest della Francia fra il tardo autunno e metà primavera. [14]

I casi clinici riferiti riguardavano sette donne, d'età compresa tra i 22 e i 60 anni, e cinque uomini, d'età compresa tra i 34 e i 61 anni, ricoverati tra il 1992 e il 2000 con grave rabdomiolisi, approssimativamente una settimana dopo aver mangiato questo fungo. Tutti i 12 pazienti avevano consumato, in tre pasti consecutivi, il *Tricholoma equestre* e nessuno aveva mai avuto precedenti di lesioni muscolari, né ischemia muscolare; non si erano evidenziate altre possibili cause, compresa l'assunzione di farmaci capaci di provocare rabdomiolisi (antiiperlipidemici). Non furono mai evidenziati danni epatici. I tre pazienti deceduti presentarono tutti, al riscontro diagnostico post mortem, lesioni del miocardio e lesioni muscolari identiche.

Studi supplementari erano necessari per dimostrare che il *Tricholoma equestre* era la causa della rabdomiolisi nei 12 pazienti. Poiché sarebbe stato non etico somministrare gli estratti di *Tricholoma equestre* a soggetti umani, fu scelta la spe-

rimentazione su topo. Estratti di *Tricholoma equestre* vennero somministrati tramite sonda gastrica in dose equivalente a quella ingerita dai pazienti. Furono impiegati due protocolli: un'indagine di dose-risposta con estratti acquosi di *Tricholoma equestre* ed uno in cui i topi ricevettero estratti, ottenuti tramite cloroformio/metanolo, di *Tricholoma equestre* e di un fungo non tossico, il *Pleurotus ostreatus*. Avendo ottenuto risultati sovrapponibili a quelli osservati nei pazienti ed essendo state escluse altre cause di tipo virale, batterico, di tipo immunitario, per esposizione o assunzione di sostanze tossiche, i ricercatori francesi conclusero che le suddette prove sperimentali su topo dimostravano inequivocabilmente che la grave rabdomiolisi verificatasi nei 12 pazienti era stata provocata dal consumo in pasti ripetuti di *Tricholoma equestre*.

Il meccanismo d'azione della micotossina responsabile rimane tuttavia ancora sconosciuto. Vi è però da fare un'importante considerazione circa il fatto che il 75% dei pazienti con notevole aumento della CPK sia sopravvissuto. E' stato perciò ipotizzato che, analogamente a quanto in precedenza segnalato in ordine alla tossicità dei farmaci ipocolesterolemizzanti, vi sia un fattore genetico muscolare predisponente con l'instaurazione di un tracollo anatomico-funzionale dose-dipendente. Il principio (o i principi) tossico responsabile, non individuato, pare improbabile possa essere ricondotto al pigmento giallo (il 7-7'-bifiscione) contenuto nel *Tricholoma equestre* in quanto, trattandosi di sostanza liposubile, nelle prove sperimentali tutti gli estratti somministrati ai topi e rivelatisi tossici sono stati ottenuti tramite estrazione sia con acqua sia con cloroformio/metanolo.

L'articolo apparso sul New England Medical Journal provocò un enorme scalpore in tutta Europa anche perché deve sottolineare che la comunità scientifica venne allertata nel passato per un solo caso di miopatia micotossicogena, complicato però da importanti alterazioni enteriche ed epatiche, determinato dall'ingestione di *Amanita phalloides*. [14]

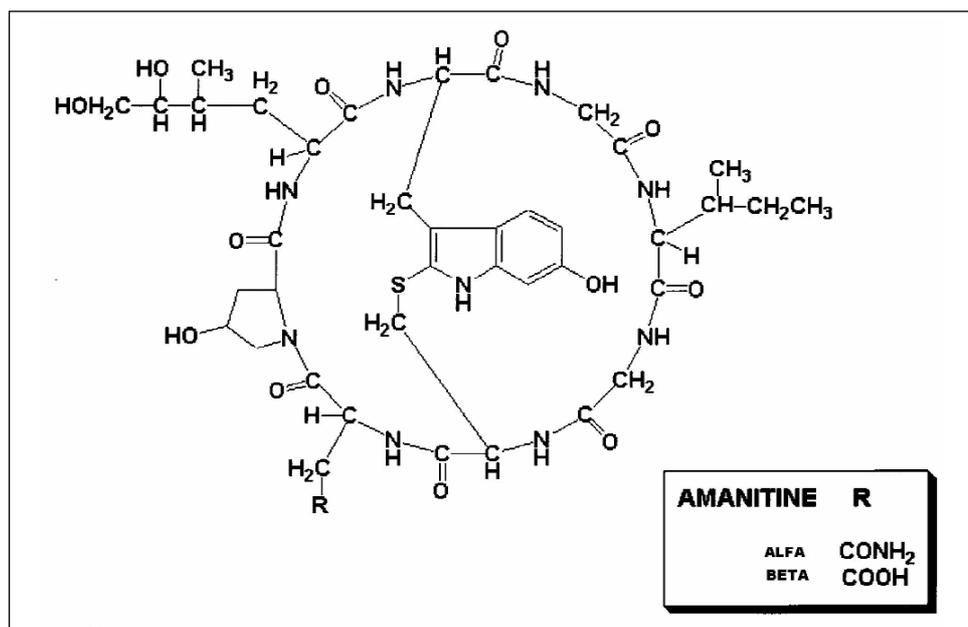
Con Decreto Ministeriale del 20 agosto 2002 (G.U. n. 201 del 28 agosto 2002), il Ministro della Salute ha disposto il divieto di raccolta, distribuzione, vendita e consumo del *Tricholoma equestre* in Italia.

Nel predetto articolo dei ricercatori di Bordeaux, pur esemplare nella sua meticolosità di metodica indagatoria, nessuna indicazione viene però fornita circa le modalità di conservazione dei macromiceti da parte degli intossicati in quanto i ripetuti pasti hanno sicuramente comportato un certo stazionamento degli esemplari di *Tricholoma equestre* in determinati ambienti con condizioni microclimatiche particolari e quindi con possibile sviluppo di saprotrofi potenzialmente pericolosi ovvero (a causa della rapida putrescibilità) di prodotti di degradazione nocivi. I risultati delle intossicazioni sperimentali provocate nei topi dimostrerebbero, tuttavia, la causalità diretta tra ingestione di *Tricholoma equestre* e fenomeni rabdomiolitici. Del resto l'indagine tossicologica, già di per sé intricata e difficile, non può spalmarsi su un'infinità di tossine ma deve essere guidata e suggerita di volta in volta, nella consapevolezza che il dato clinico, evidente ed eclatante, fornisce sempre le opportune scelte diagnostiche e terapeutiche.

INDAGINI TOSSICOLOGICHE E NUOVE MICOTOSSICOSI

Procedure cliniche diagnostiche di natura laboratoristica sono attualmente disponibili per una serie di micotossine che determinano seri avvelenamenti. Alcuni kit utilizzano test con metodica radioimmunologica (RIA) capaci di svelare livelli di sub-nanogrammi di tossina nelle urine e nel plasma. Metodiche cromatografiche sono state altresì sviluppate (HPLC) e possono essere utilizzate anche a distanza di tempo dall'ingestione del tossico soprattutto in quei casi d'avvelenamento ove le amatossine (octapeptidi biciclici identificati ad oggi in numero di nove) contenute in certe specie del genere *Amanita* (*A.phalloides*, *A.virosa*, *A.verna*, *A.porrinensis*) perdurano per alcuni giorni (fino in quinta giornata nel succo biliare nel caso della alfa-amanitina) [Fig. 1]

FIGURA 1 - Struttura delle principali amanitine



Nella maggior parte dei casi, tuttavia, la sintomatologia presentata dal paziente assume toni di tale drammaticità che impongono una diagnosi rapida ed un trattamento clinico urgente necessariamente basato sui riscontri oggettivi al momento disponibili. Si deve altresì tener conto che l'identificazione delle specie fungine consumate rimane spesso l'unico mezzo di determinazione dell'intossicazione in corso ed è ancora di vitale importanza ottenere un'accurata identificazione il più presto possibile. Del resto, la presenza di un numero imprecisato e sconosciuto di

principi tossici contenuti nei funghi rende difficile l'allestimento di sicuri percorsi diagnostici laboratoristici.

La recente registrazione di casi da intossicazione da *Clitocybe amoenolens* in Francia ed in Italia, con sviluppo di una sindrome acroeritromelalgica senza la comparsa di disturbi gastrointestinali, suggerisce una condotta alquanto circospetta circa il consumo di macromiceti che spesso vengono raccolti perché simili a quelle specie che l'inavveduto raccoglitore e consumatore ritiene di ben conoscere. Sovente si assiste, nell'attestazione di provata esperienza micologica, ad una sorta di autoinvestitura prodottasi a seguito di considerevoli anni trascorsi nei boschi dedicati alla ricerca dei macromiceti. L'esperienza può essere sì tanta ma quando è sempre la stessa non conduce a nessuna capacità discriminatoria che è invece necessaria per non incorrere in severi pericoli per la propria salute. Nel caso specifico da intossicazione da *Clitocybe amoenolens*, il Centro Antiveneni dell'ospedale di Nancy ha raccomandato ai raccoglitori di esimersi dal consumare tutte le *Lepista* e le *Clitocybe* (fra quest'ultime è presente la *Clitocybe gibba*, il classico "imbutino" tanto ricercato dagli estimatori) perché appunto fra loro facilmente confondibili anche da chi frequenta da anni i sentieri boschivi alla ricerca di funghi. È significativo segnalare, per rimarcare le difficoltà estreme d'identificazione dei principi tossici contenuti nei macromiceti, che un'analogha sindrome (analogha a quella provocata da *C.amoenolens*) comparsa in estremo Oriente e determinata da *Clitocybe acromelalga*, viene causata da micotossine identificate (strutturalmente simili all'acido domoico e kainico e denominate Acido acromelico A e B) non rinvenute nella *Clitocybe amoenolens* "europea". [15] [16]

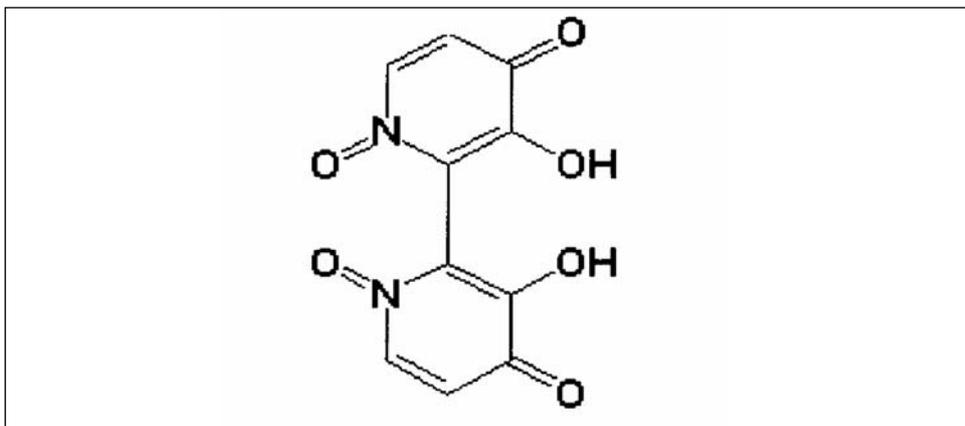
La ormai considerevole casistica orienta attualmente il mondo sanitario a non considerare esclusivamente l'avvelenamento da macromiceti come per lo più correlato ad un'evidente o grave sintomatologia gastrointestinale ma anche ad altre ed importanti disfunzioni che si instaurano subdolamente aggredendo veementemente l'emuntore renale (come, ad esempio, avviene a causa dell'orellanina, una biperidina aminoossidata ed idrossilata contenuta nel *Cortinarius speciosissimus* e nel *Cortinarius orellanus* oppure delle micotossine contenute in *Amanita proxima*), il sistema muscolare striato (nel caso del *Tricholoma equestre*) e le fibre amieliche del sistema nervoso autonomo (nel caso della *Clitocybe amoenolens*). [Fig. 2] [17]

OSSERVAZIONI E RACCOMANDAZIONI PER UNA CORRETTA CONDOTTA ALIMENTARE

Diviene pressoché pleonastico affermare che il consumatore deve essere perfettamente cosciente della specie fungina della quale intende alimentarsi specialmente quando, a seguito di un'uscita per i boschi, è necessaria una determinazione "sul campo". Quello che viene portato a casa per essere consumato deve cioè essere sicuramente individuato, al fine di non nuocere alla salute di alcuno.

Un'indicazione che si può dare è, paradossalmente, quella di non fidarsi troppo delle proprie conoscenze acquisite unicamente tramite immagini su carta stampata, strumenti multimediali, letteratura divulgativa e/o scientifica anche specializzata. La curiosità micofagica, giustificata e sostenibile anche quando il sog-

FIGURA 2 - Struttura dell'orellanina



getto è in possesso di un discreto bagaglio culturale in materia, si paga spesso a caro prezzo. Infatti, il determinatore dilettante è spesso un autoreferente cosicché giunge a conclusioni pericolose circa l'identità di un macromicete mentre l'esatta individuazione di questo non può prescindere da lunghe e puntigliose osservazioni macroscopiche e microscopiche corredate anche da indagini macro e microchimiche. Solamente con una grande esperienza sorretta da una solida preparazione teorica (che unicamente una Scuola può fornire) è possibile giungere ad inequivoche determinazioni circa l'edibilità di un macromicete. Il cercatore improvvisato, e comunque non sprovveduto, deve raccogliere unicamente quegli esemplari di miceti, verosimilmente appartenenti a pochissime specie, dei quali ha perfetta conoscenza.

Considerato che L'Italia è il più grosso importatore di funghi epigei spontanei, freschi e secchi, di tutta l'Unione Europea e che gli Italiani sono i più grandi consumatori di macromiceti, si deve giungere ad una chiara ed efficace opera di informazione che interessi tutti gli strati della popolazione con indicazioni di stili di condotte alimentari che possono essere suggerite, in modo capillare ed efficiente, anche (e soprattutto) dai medici di base i quali sono quelli più in contatto con le necessità ed abitudini dei loro assistiti. Del resto i macromiceti non posseggono alcun valore alimentare apprezzabile, sono di difficile digestione e non dovrebbero essere consumati da persone anziane, da bambini, da donne in gravidanza, da soggetti defedati e da portatori di patologie croniche invalidanti che seguono una terapia farmacologia continuativa. In quest'ultimo caso dovrebbe essere il medico di medicina generale a valutare caso per caso ed a consigliare il paziente. E' altresì evidente che numerosissime variabili, non ultima quella del consumo di farmaci particolari, configurano fattispecie assai diverse per la salute dei singoli individui così da rendere improprie definizioni categoriche circa l'assoluta innocuità di un micete piuttosto che di un altro. Attese le considerazioni sovra esposte circa i non alti livelli di salubrità e di caratteristiche nutrizionali, il

consumo di questi prodotti del sottobosco soddisfa quindi un puro, e non per questo disdicevole, appagamento di gusto. Moltissime intossicazioni da funghi (anche di quelli qualificati come edibili) passano inosservate e vengono per lo più riferite al medico di medicina generale giustificandole come un'inevitabile (e piacevole) abbuffata con una sottostima soggettiva (e, conseguentemente, anche oggettiva) dei sintomi solitamente (ma purtroppo non esclusivamente) riferibili a fenomeni dispeptici ed astenia. Infatti, le recenti mutazioni climatiche non consentono più quelle raccolte cronologicamente distribuite degli sporofori nei mesi primaverili, estivi ed autunnali cosicché i cercatori ed i micofagi concentrano le loro attività, di ricerca e di ingestione, in ristretti limiti temporali (due-tre mesi l'anno) modificando ed adeguando le loro abitudini alimentari. Le ingestioni ripetute di considerevoli quantità di funghi espongono l'organismo umano ad imprevedibili effetti, talora drammatici, con ripercussioni peggiorative sullo stato di salute caratterizzate da fenomeni non ancor ben compresi e spiegati. Di conseguenza anche gli approcci terapeutici, di tipo antidotico, soffrono tuttora di una scarsa specificità. Rimane altresì di estremo conforto il fatto che il controllo e la correzione di molti parametri vitali vulnerati da micotossine sono attualmente in uno stadio avanzato di approntamento e consentono di limitare enormemente la mortalità a seguito di ingestione di funghi velenosi.

E' purtroppo diffusa, anche tra gruppi micologici, l'abitudine di suggerire la permissiva continuità dell'ingestione del fungo quando quest'ultimo non ha sicuramente provocato, nella medesima persona, alcun disturbo nei tempi passati. Le recenti acquisizioni e registrazioni di intossicazioni sanzionano la predetta affermazione come poco prudente poiché non tiene conto delle modificazioni intraspecifiche delle entità fungine, della sensibilità individuale che varia con l'età e, soprattutto, della dose delle tossine ingerite (con valutazione della quantità e della ripetitività delle ingestioni). La scuola micotossicologica francese proclama: "*pas souvent, pas beaucoup, jamais les lamelles ou les toubes*". Senza giungere a drastiche - e per noi incomprensibili - limitazioni, le raccomandazioni, di carattere cautelativo, riguardano quindi le modalità di assunzione di funghi epigei spontanei, freschi e/o secchi e/o conservati. Pur nella comprensione dei vasti interessi economici che si pongono sullo sfondo del fenomeno, è possibile fornire, anche con un margine di parziale correggibilità, alcune importanti indicazioni. Innanzi tutto il consumo pro capite annuo di macromiceti non dovrebbe mai superare il quantitativo di due chilogrammi (ponendo altresì il consumatore al riparo dall'introduzione di una dose efficace di radionuclidi eccedente pochi microsievert) (cfr. Regolamento CEE 22 marzo 1990, n. 737 e Regolamento CEE 27 luglio 1999, n. 1661).

La predetta osservazione deve però essere raccordata con alcune interessanti proposte che, per quanto non ancora sufficientemente validate nel continente europeo, detendono, in qualche modo, lo stato d'estrema allerta sui prodotti fungini. Infatti, *Lentinula edodes* (lo shiitake giapponese) e la *Flammulina velutipes* (l'enokitake giapponese) sono basidiomiceti coltivati intensivamente in estremo Oriente laddove vengono immoderatamente consumati per supposte proprietà immunostimolanti (con protezione degli effetti genotossici da agenti chemioterapi-

pici e carcinogenetici), antivirali, ipocolesterolemizzanti ed ipoglicemiche. Studi approfonditi di ricercatori giapponesi ed americani confermerebbero le susposte proprietà anche se una qualche cautela ed una certa moderazione dovrebbero essere avanzate. [18] [19] [20] [21]

Anche in questo caso, però, non è pensabile di escludere l'intervento medico che dovrà, in qualche modo, schematizzare e calibrare l'approccio "terapeutico" e non consentire indiscriminate assunzioni di funghi dei quali non si hanno ancora certificate nozioni (e bilanci) di innocuità e beneficio. A parte, quindi, le sopraccitate argomentazioni inerenti all'uso alimentare di particolari miceti per fini preventivi e terapeutici, bisogna evitare, per più di due volte consecutive, il consumo di pasti a base di funghi tenendo presente che quest'ultimi dovrebbero essere considerati alla stregua di un contorno e che ad ogni pasto è bene non eccedere il quantitativo (di per sé già considerevolissimo) di 300 g di prodotto edibile (sarebbe comunque opportuno tenersi sotto la soglia dei 5g per Kg di peso corporeo). Risulta di poi necessario rivolgere particolare attenzione alle modalità di conservazione domestica dei funghi (attesa la loro elevata putrescibilità), che devono essere consumati il più presto possibile dal momento della raccolta onde evitare il proliferare di uova e larve di ditteri micetofilidi eventualmente presenti nello sporoforo, lo sviluppo di altri miceti saprotrofi in grado di elaborare tossine potenzialmente virulente e la produzione di sostanze nocive di degradazione. E' inoltre tassativo rammentare che i funghi secchi (solitamente Boleti della sezione *Edules*), che sono quasi integralmente di provenienza estera, sono prodotti semilavorati (ancorché la legislazione italiana non abbia ancora recepito le raccomandazioni tecnico-scientifiche che suggeriscono una tale precisazione), e che necessitano, prima di essere consumati, di essere lasciati in acqua per un periodo non inferiore ai trenta minuti. Il peso del secco deve quindi essere moltiplicato, considerata un'umidità residua del 12-14%, per sei (poiché la quantità d'acqua nel fungo fresco si aggira attorno al 90%). L'operazione di reidratazione, effettuata anche per il rinvenimento, allontana le impurezze minerali e vegetali, i radionuclidi presenti (con perdita del 70% della radioattività eventualmente presente) e una grossa parte di principi idrosolubili la cui natura è ancora sconosciuta. Ne consegue che l'acqua nella quale sono stati immersi i funghi deve essere eliminata e non riutilizzata (come purtroppo sovente avviene) per ancor più aromatizzare le pietanze. Infine i funghi non devono essere consumati crudi ma dopo adeguata cottura, in quanto talune tossine (non tutte e non quelle mortali come l'alfa-amanitina) sono termolabili e l'elevata temperatura assicura una denaturazione di molti composti di natura polipeptidica. Per adeguata cottura deve intendersi una cottura almeno a sessantacinque gradi centigradi e con esposizione di ogni parte dello sporoforo (anche quelle più interne) al calore per almeno trenta minuti.

CONCLUSIONI

La particolare predilezione gastronomica della popolazione italiana nei riguardi dei funghi, da intendersi come macromiceti epigei spontanei, suscita una

qualche riflessione in ordine a condotte alimentari che possono turbare lo stato di salute di quelle persone che non sono adeguatamente informate circa i rischi di assunzione. Le attuali incertezze della comunità scientifica e le ancora troppo scarse notizie sull'assoluta innocuità anche di quelle specie che vengono tradizionalmente mangiate contrastano appunto con il grande consumo di questi prodotti del sottobosco da parte dei nostri concittadini. Si è visto che certi miceti sono in grado di produrre sindromi non solamente gastrointestinali a causa della presenza di tossine che agiscono in modo subdolo, con tempi di latenza oltremodo lunghi, tali da non determinare un'immediata correlazione con l'ingestione dei funghi medesimi. Se alcune proprietà farmacologiche di alcuni ascomiceti e di taluni basidiomiceti sono state sfruttate al fine di correggere determinati disturbi metabolici e di limitare le reazioni avverse alla chemioterapia, è altresì vero che talune micotossine hanno la capacità di produrre danni alla muscolatura striata, all'elemento renale ed alle fibre amieliche del sistema nervoso autonomo. La condotta alimentare deve pertanto essere particolarmente prudente da parte della popolazione anziana, dei bambini, delle donne in gravidanza ed in tutti quei soggetti che, affetti da patologie croniche, assumono farmaci in modo continuativo. Queste cautele sono necessarie anche allo scopo di evitare interazioni tossicologiche a volte incontrollabili. I Medici di medicina generale, ai quali sono richiesti interventi educativi per una corretta condotta alimentare, dovrebbero essere allertati, ma non allarmati, circa la sussistenza di queste problematiche che sono sovente trascurate e misconosciute perché sopraffatte dall'instinguibile voglia degli assistiti di consumare i prelibati miceti.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)* 1982; 41-52.
- [2] Fernandez-Funez A. Acute renal failure in rhabdomyolysis. *Rev Clin Esp.* 1998; 198(11):758-764.
- [3] Gai V. *Medicina d'Urgenza. Pratica e progresso.* C.G. Edizioni Medico Scientifiche, Torino 2002; 1133.
- [4] Ucar M, Mjorndal T, Dahlqvist R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug Saf.* 2000; 22:441-457.
- [5] Shek A, Ferrill MJ. Statin-Fibrate combination therapy. *The Annals of Pharmacotherapy* 2001; 35:908-17.
- [6] Statine: efficacia, sicurezza e compliance. *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* 2001; 4-5:155-159.
- [7] Richards JR. Rhabdomyolysis and drugs of abuse. *J Emerg Med.* 2000; 19(1):51-6.
- [8] Endo A, Kuroda M, Tanzawa K, Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett* 1976; 72:323-326.
- [9] Endo A, The discovery and the development of HMG-CoA reductase inhibitors. *Journal of Lipid Research* 1992, 33:1569-1582.
- [10] Pitt JL, Toxicogenic fungi and mycotoxins. *Br Med Bull.* 2000; 56:184-192

- [11] Smith JE, Solomons G, Lewis C, Anderson JG. Role of mycotoxins in human and animal nutrition and health. *Nat Toxins*. 1995; 3:187-192.
- [12] Pietri A, Micotossine negli alimenti di origine vegetale ed animale. *Rivista Italiana d'Igiene* 1996; 56(5-6):394-408.
- [13] Bedry R, Baudrimont I, Deffieux G, Creppy EE, Pomies JP, Ragnaud JM, Dupon M, Neau D, Gabinski C, De Witte S, Chapalain JC, Godeau P. Wild-Mushroom Intoxication as a cause of Rhabdomyolysis. *N Engl J Med*. 2001; 343:798-802
- [14] Gonzales J, Lacomis D, Kramer DJ. Mushroom myopathy. *Muscle Nerve* 1996; 19:790-2
- [15] Saviuc P. Intoxication par champignons et érythermalgie. *Bullettin d'Information Toxicologique* 1999; 15(3) :4-7.
- [16] Konno K, Hashimoto K, Ohfuné Y, Shirahama H, Matsumoto T. Acromelic acids A and B isolated from *Clitocybe acromelalga*. *Journal of the American Chemical Society* 1988; 110, 4807-4815.
- [17] Leatham AM, Pursell RA, Chan VR, Kroeger PD. Renal failure caused by mushroom poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997; 35:67-75.
- [18] Fukushima M., Ohashi T., Fujiwara Y., Sonoyama K., Nakano M., Cholesterol-lowering effects of *maitake* (*Grifola frondosa*) fiber, *shiitake* (*lentinus edodes*) fiber, and *enokitake* (*Flammulina velutipes*) fiber in rats. *Biology and Medicine* 2001; 226 (8): 758-765.
- [19] Gordon M, Bihari B, Goosby E, Gorter R, Greco M, Guralnik M, Mimura T, Rudincki V, Wong R, Kaneko Y. A placebo-controlled trial of the immune modulator, lentinan, in HIV-positive patients: a phase I/II trial. *Journal of Medicine* 1998; 29 (5-6): 305-330.
- [20] Liu M, Li J, Kong F, Lin J, Gao Y. Induction of immunomodulating cytokines by a new polysaccharide-peptide complex from culture mycelia of *Lentinus edodes*. *Immunopharmacology* 1998; 40: 187-198.
- [21] Kim HS, Kacew S, Lee BM. In vitro chemoprotective effects of plant polysaccharides (*Aloe Barbadosensis* Miller, *Lentinus edodes*, *Ganoderma lucidum* and *Coriolus versicolor*). *Carcinogenesis* 1999; 20 (8): 1637-1640