

ASPECTE CLINICE, MORFOLOGICE ȘI TERAPEUTICE ÎN INTOXICAȚIA ACUTĂ CU AMANITA PHALLOIDES

Cătălina Lionte*, S. Teleman**, Cristina Bologa*, L. Teodorescu***, Elisabeta Manoilescu***, O. Petriș*

REZUMAT

Majoritatea cazurilor fatale de intoxicație cu ciuperci necomestibile sunt datorate speciilor de ciuperci care conțin amatoxine, *A. phalloides* fiind cea mai reprezentativă. Tabloul clinic se instalează după o perioadă de latență de 6-12 ore, cu manifestări gastrointestinale. Urmează o perioadă scurtă de ameliorare, timp în care se dezvoltă leziunile hepatice, renale, concomitent cu hipoglicemie, insuficiență cardiacă, convulsii și comă, care duc la deces după 6-12 zile de evoluție. Ingestia de *A. phalloides* este responsabilă de 90% din decesele atribuite intoxicațiilor cu ciuperci necomestibile peste tot în lume. Supraviețuirea este dependentă de cantitatea de toxine ingerate, diagnosticul precoce și tratamentul instituit.

Cuvinte cheie: *A. phalloides*, insuficiență hepato-renală, necroză centrolobulară și tubulară renală.

ABSTRACT

Clinical, morphological and therapeutical aspects in acute amanita phalloides poisoning

Most fatal intoxications by ingestion of toxic mushrooms are due to amatoxin-containing species, *A. phalloides* being the most representative. Clinical symptoms begin after a 6-12 hour period with a gastrointestinal disease phase, after which affected individuals feel better for a short period. Hepatic and renal lesions develop during this period, concomitantly with hypoglycemia, cardiac failure, seizures and coma, leading to death after 6-12 days of evolution. Ingestion of *A. phalloides* is responsible of 90% mortality from poisoning with amatoxin-containing mushrooms elsewhere. Survival is highly dependant on the amount of toxin ingested, its early diagnosis and treatment.

Key words: *A. phalloides*, liver and renal failure, centrilobular necrosis, kidney tubular necrosis.

Introducere

Deși morbiditatea și mortalitatea prin intoxicație cu *A. phalloides* reprezintă o problemă de sănătate mai ales în Europa, unde bucătăria tradițională folosește pe scară largă preparatele de ciuperci, Statele Unite și Australia se confruntă cu aceeași situație, în special în rândul emigranților din Europa (3). Aceste ciuperci apar în pădurile de conifere și foioase, în condiții de vreme favorabilă, în timpul toamnei sau în sezonul ploios. Exemplarul matur de ciupercă este obișnuit de culoare verzui metalic, dar culoarea poate varia de la alb, galben luminos la verde-brun - **fig. 1** (6,10). *A. phalloides*, ca majoritatea speciilor de ciuperci, nu are un aspect unic și poate fi confundată cu specii comestibile - **fig. 2** (6,10). Nu are un gust sau miros particular și toxinele sale nu sunt distruse prin fierbere, congelare sau uscare. Principala categorie de toxine (amatoxinele) pătrund în hepatocite și determină hepatită acută severă cu evoluție spre insuficiență hepatică fulminantă. Doza letală de amatoxine este estimată la 0,1-0,3 mg/kg, cantitate ce poate fi conținută într-o singură ciupercă. (3,9)

Considerații teoretice

Prima dintre toxinele din *Amanita Phalloides*, faloidina, a fost descoperită de Lynen și Ulrich Wieland în 1938.

Intoxicația acută cu *A. phalloides* are ca manifestare clinică sindromul faloidian (holeriform tardiv). Acesta poate fi produs și de alte specii de ciuperci necomestibile care conțin toxine de tipul amatoxinelor (*Amanita verna*, *A. virosa* și ciuperci din grupul *Galerina* și *Lepiota*). (2,7)

În patogenia sa intervin două tipuri de toxine: **amatoxine** (amanitinele - alfa, beta, gamma, epsilon, amanita; amanulina; acidul amanulinic, proamanulina, aminina) și **falotoxine** (faloidina, faloina, profaloina, falocidina, falocina, falisacina, falisina). (3,5) Toxinele sunt ușor absorbite din lumenul intestinal și transportate prin membranele hepatocitare de către sistemul sinusoidal de transport al sărurilor biliare. 10% din amatoxine sunt secretate în bilă și reciclate prin circuitul enterohepatic. 80% din doza de amatoxine absorbită este eliminată în urină, unde afectează prin efect direct epiteliul tubular. Amatoxinele dispar rapid din plasmă (la 24-48 ore după ingestie) și pot fi detectate în urină 3-4 zile după ingestie. (3) Dintre amatoxine, alfa-amanitina este cea mai toxică și se găsește în concentrație de 8 mg/100 mg ciuperci proaspete. Alfa-amanitina se leagă de proteinele plasmatică, se fixează în hepatocite, celulele tubulare renale și celulele tubului digestiv. (2,7) La nivel hepatic, amatoxinele încep acțiunea distructivă prin blocarea ARN-polimerazei II B, necesară sintezei mRNA, la concentrații de 10^8 g și prin blocarea ARN polimerazei III, necesară sintezei tARN, la concentrații de 10^5 g. (2,7,8,9) Rezultă dezintegrarea nucleolilor, întreruperea sintezei proteice și acumularea lipidelor

* Cătălina Lionte - medic primar medicină internă, asistent universitar, Cristina Bologa - medic primar medicină internă, asistent universitar, O. Petriș - medic specialist medicină internă, asistent universitar - Clinica Medicală a Spitalului Clinic de Urgențe Iași, U. M. F. „Gr. T. Popa” Iași, Tel. 032 226144, 032 225657

**S. Teleman - medic primar anatomie patologică, șef de lucrări - Disciplina Morfopatologie, U. M. F. „Gr. T. Popa” Iași.

***L. Teodorescu - medic specialist medicină legală, Elisabeta Manoilescu - medic primar medicină legală - Institutul de Medicină Legală Iași.

intracelular. Ficatul este încet distrus și este incapabil de a se repara datorită inhibării ARN-polimerazei.(3)

Falotoxinele (heptapeptide ciclice ce se găsesc în concentrație de 10 mg la 100 mg ciuperci proaspete) distrug ficatul prin alterarea echilibrului între G-actină și F-actină, determinând transformarea integrală în F-actină. Aceasta conduce la exvaginații numeroase ale membranei hepatocitare, ce lasă celula susceptibilă de deformări prin gradienti de presiune reduși, chiar și la cei existenți in vivo în vena portă. Se produce pierderea ionilor de potasiu și a enzimelor citoplasmice, cu depleție de ATP și glicogen, determinând afectarea finală hepatică.(3) Toxinele se leagă de polimerii sau oligomerii de actină ce stabilizează filamentele, schimbă afinitatea filamentelor pentru alte componente celulare, iar concentrația scăzută de monomeri de actină în celula intoxicată întârzie translocarea intracelulară a actinei, ceea ce conduce la necroză intestinală, hepatică și tubulară renală, potențial fatale.(5,8)

Simptomele intoxicației cu amatoxine la om sunt grupate în 4 faze:

- *faza de latență* de 6-12 ore (maxim 24-40 ore), când pacienții sunt asimptomatici;
- *faza de agresiune (gastrointestinală)* caracterizată printr-o gastroenterită cu debut brusc, ce durează 2-5 zile, determină tulburări hidroelectrolitice și hemodinamice grave (dacă nu sunt compensate rapid) și în final hipertermie (febră);
- *a treia fază* începe când aceste simptome se atenuează, pacientul resimțind o perioadă de bine (altă fază de latență);
- *faza finală (parenchimotoasă)* constă în afectare hepatică (creșterea enzimelor hepatice TGO, TGP, LDH, a bilirubinei, scăderea factorilor de coagulare, a fibrinogenului, cu risc de coagulare intravasculară diseminată, hipoglicemie, encefalopatie), afectare renală (insuficiență renală funcțională, precoce, secundară pierderilor digestive sau insuficiență renală organică prin efect toxic tubular direct al amanitinelor, la 5-8 zile de la ingestie) și disfuncție miocardică (2,5,7,8,13). Între a patra și a opta zi de la ingestie, se instalează coma hepatică, la care se asociază insuficiența renală, ce duc la producerea decesului (mortalitate 40-90% !!).

Diagnosticul pozitiv este susținut de aspectele clinice (debut tardiv, la peste 6 ore de la ingestie, cu evoluție caracteristică în mai multe etape) și confirmat de:

- *teste paraclinice de rutină* (hemoleucogramă, uree, creatinină, glicemie, sumar de urină) ce evidențiază deshidratarea secundară tulburărilor gastro-intestinale;
- *teste funcționale hepatice* (fosfatază alcalină, AST, ALT, bilirubină, timp de protrombină) ce evaluează severitatea afectării hepatice;
- *teste toxicologice*: dozarea radioimunologică în ser a amanitinelor (alfa și beta); cromatografie lichidă de înaltă performanță (poate detecta un nivel de toxine de 10 ng/ml în ser, urină sau aspiratul gastric); cromatografie în strat subțire, utilă în analiza conținutului ciupercii;
- *examen micologic*, efectuat de specialist pe exemplarul întreg de ciupercă proaspătă și examinarea microscopică a sporilor recuperați

din lichidul de vărsătură, aspiratul gastric, materii fecale, din ciupercile parțial ingerate sau de pe veselă.(3,5)

- *testul Meixner* – este o metodă simplă și ușor de realizat, a depistării ciupercilor ce conțin amatoxine. Practic, se strivește o bucată de ciupercă proaspătă pe hârtie de ziar, iar după uscarea petei, se picură deasupra un strop de acid clorhidric concentrat. Dacă în următoarele 20 minute apare o colorație albastră, sunt prezente amatoxinele. Dacă această culoare apare în primele 1-2 minute, ciupercă respectivă conține o cantitate mare de amatoxine. Dacă testul este negativ, nu înseamnă că ciuperca este comestibilă, deoarece pot fi prezente alte tipuri de toxine. Trebuie utilizată hârtia de ziar, în loc de o hârtie de mai bună calitate, deoarece testul are la bază reacția dintre amatoxină și lignina conținută în hârtia de ziar, care este catalizată de către acid. (11)

Diagnosticul diferențial în sindromul faloidian se face cu alte sindroame holeriforme: *intoxicația cu arsenic* (vărsături cu gust aparte de usturoi, examenul toxicologic e decisiv); *intoxicația acută cu metale grele* - Hg,Pb,P (există arsuri caustice ale cavității bucofaringiene, iar anamneza, contextul clinic și examenul toxicologic permit diferențierea); *salmonelozele supraacute* (febra precede sindromul holeriform). Intră în discuție pentru diagnostic diferențial și *intoxicațiile cu alte ciuperci necomestibile, cu perioadă lungă de incubatie*, cum ar fi *sindromul giromitriean* (unde există hemoliză intravasculară acută, iar afectarea hepatică este mai puțin severă) și *sindromul orelanian* (perioada de latență este mai lungă, de 3-17 zile, iar clinic domină fenomenele de nefrită tubulointerstitială acută, cu insuficiență renală). (2,7)

Diagnosticul anatomo-patologic

Afectarea hepatică din intoxicația cu amatoxine se caracterizează prin necroză masivă centrolobulară, degenerare vacuolară și o reacție pozitivă pentru fosfataza acidă.(3) Histologic, celulele hepatice conțin o colecție intranucleară anormală de lipide și carbohidrați. Modificările cele mai importante sunt la nivelul nucleului, unde cromatina se grupează la periferie, lăsând porțiunea centrală a nucleului liberă. Sunt studii care raportează cazuri de hepatită cronică activă la pacienți care au avut forme moderate sau severe de intoxicație cu A. phalloides și au supraviețuit intoxicației acute.(4) Rinichiul prezintă semne de necroză tubulară acută și cilindri hialini în tubi.(3) La nivelul sistemului nervos există edem cerebral cu hernierea cerebelului. Cordul prezintă infiltrație grasă și peteșii hemoragice la nivel subendocardic.(4)

Principii de tratament

1. internare obligatorie în serviciul ATI.
2. **tratament simptomatic** în faza inițială de agresiune:
 - rehidratare masivă pe mai multe căi sub supravegherea presiunii venoase centrale (plasmă, substituenți de plasmă, soluții cristaloide – 6-12 l în primele 24 de ore, din care 1/3 substituenți de plasmă); în continuare, rehidratarea va trebui să

Tabel I

**Constantele biologice și evoluția lor în timpul spitalizării
la cele 3 cazuri prezentate.**

Constante biologice	Caz clinic	Ziua 1*	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4	Ziua 5	Ziua 6	Ziua 7	Ziua 8	Ziua 9
TGO (U/L)	Caz 1	-	-	-	11836	5540	746	285	112	86
	Caz 2	32	592	850	2750	2058 (1713**)	1138 (384**)	512 (207**)	187	32
	Caz 3	40	2394	2987	5489	1296	258	233	157	108
TGP (U/L)	Caz 1	-	-	-	16227	12140	3267	1647	922	312
	Caz 2	3	326	1000	6697	3354 (3363**)	2388 (1546**)	1541 (863**)	924	3
	Caz 3	18	2475	4832	10098	5517	2188	1656	987	349
Glicemie (mg/dl)	Caz 1	-	-	-	78	100	129	164	156	45
	Caz 2	103	97	160	110	19	297	126	-	-
	Caz 3	84	-	81	-	67	78	-	109	-
Amoniemie (mg/dl)	Caz 1	-	-	-	54	63	91	150	108	-
	Caz 2	-	57	119	289	128	416	270	330	-
	Caz 3	-	-	56	87	-	66	4	29	-
Uree (mg/dl)	Caz 1	-	-	-	54,3	51,4	37,5	30,6	35,5	69,2
	Caz 2	28,3	28,9	22,4	13,5	9,6	-	9,8	-	28,3
	Caz 3	27,3	45,7	53,8	44,7	33,8	21,3	16,2	-	20,7
Creatinină (mg/dl)	Caz 1	-	-	-	-	1,6	0,9	0,8	0,8	1,2
	Caz 2	0,6	0,6	1	1,2	1	-	0,8	-	0,6
	Caz 3	0,8	0,8	0,8	0,9	0,6	0,6	0,6	-	-
Rezerva alcalină (mmol/l)	Caz 1	-	-	-	11	21	23	23	25	32
	Caz 2	24	22	-	16	15	23	17	23	24
	Caz 3	17	19	17	22	24	-	22	25	-
Na+ (mmol/l)	Caz 1	-	-	-	132	135	139	143	140	145
	Caz 2	129	131	134	134	137	134	137	142	129
	Caz 3	125	126	123	131	135	-	134	138	-
K+ (mmol/l)	Caz 1	-	-	-	5,2	5,5	4,4	5,9	4,6	5,1
	Caz 2	4,8	4,3	4,5	3,8	4,5	3,4	4,1	4,2	4,8
	Caz 3	4,4	5	6,1	4,7	3,5	-	3,6	4,2	-
Cl- (mmol/l)	Caz 1	-	-	-	-	113	117	120	116	119
	Caz 2	100	101	99	108	-	-	116	118	100
	Caz 3	102	101	100	107	99	-	114	119	-
Albumină (mg/dl)	Caz 1	-	-	-	2,9	2,7	1,9	2,2	2,1	1,6
	Caz 2	-	-	2,8	-	2,3	2,1	-	2,1	-
	Caz 3	-	4,3	4	4	2,9	2,1	2,6	3,2	3,9

* zile de la ingestia ciupercilor; ** valori obținute după ședința de dializă hepatică.

compenseze pierderile digestive și să mențină diureza peste 4 l/zi;

- alimentație parenterală 3-5 zile, cu 2000-2500 calorii și 12-15 g de azot pe zi.

3. tratament fiziopatologic: evacuarea și epurarea toxicului

- lavaj gastric - chiar dacă au trecut mai mult de 12 ore de la ingestie;

- purgativ salin - 30 g sulfat de sodiu la adult direct în stomac pe sondă Faucher; 30 g cărbune activat pe sondă Faucher sau 0,5-1 g/kg oral sau pe sondă nazogastrică, doze repetate la fiecare 2-4 ore în primele 48 ore de la ingestie;

- metode de epurare a toxinelor din sânge (hemodializă, în primele 24 de ore de la ingestie și hemoperfuzia pe coloană de cărbune activat în primele 36 de ore, diureză forțată);

- întreruperea ciclului enterohepatic al toxinelor - sondă de aspirație digestivă la nivelul duodenului menținută 3 zile pentru a asigura aspirarea digestivă intermitentă

la 3-4 ore și instilarea la 4 ore de cărbune activat.

4. chimioterapie:

- SILIMARINĂ injectabil 20 - 50 mg/kgc/zi în 4 p.i.v. de 2 ore în glucoză 5 %, 4-5 zile (inhibă penetrarea amatoxinelor în celula hepatică și previne leziunile hepatice în sindromul faloidian);

- N-ACETILCISTEINĂ în aceleași doze ca în intoxicația cu acetaminofen;

- CIMETIDINĂ până la 2 g i.v. la fiecare 2 ore în primele 2-3 zile, combinată cu vitamina C 10-40 mg/kg oral sau i.v. în prize repetate (crește efectul Cimetidinei), ar preveni afectarea hepatică indusă de amanitine în sindromul faloidian.

5. tratamentul hepatitei acute toxice (simptomatic):

- prevenirea hipoglicemiei (prin administrare de glucoză hipertona);

- compensarea tulburărilor de coagulare (prin administrare de plasmă, sânge proaspăt sau concentrat de fibrinogen);

- lactuloză pe cale rectală 60-120 g/zi (pentru

REFERATE GENERALE

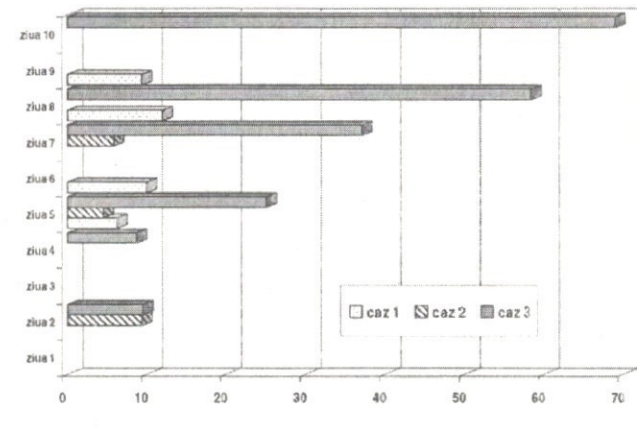
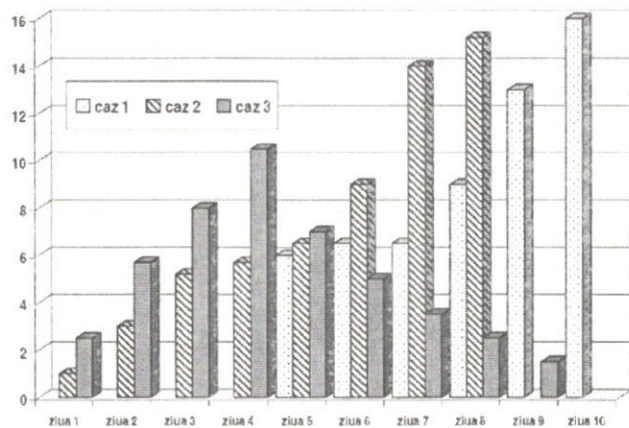
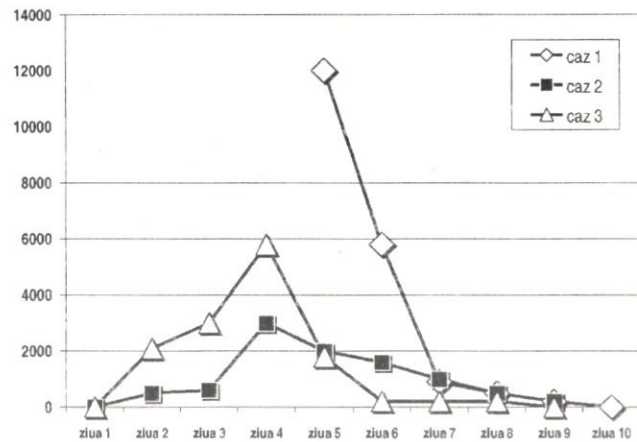
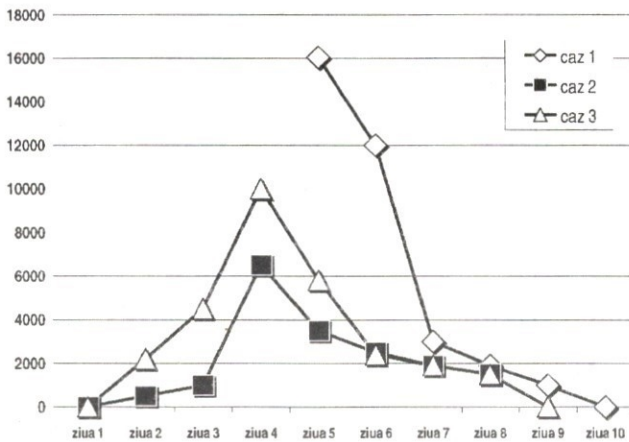


Figura 3 - Evoluția transaminazelor, bilirubinei și a indicelui Quick la cele 3 cazuri prezentate

- combaterea hiperamoniemiei);
 - prevenirea hemoragiilor digestive prin inhibitori H2 sau inhibitori de pompă protonică la doze obișnuite;
 - la primele semne de encefalopatie – ședințe de hemodializă prelungite la 8-24 ore.
6. **transplant hepatic** ortotopic indicat în următoarele situații:
- când timpul de protrombină este > 100 secunde (indiferent de gradul encefalopatiei) sau
 - în caz de prezentă a trei din următoarele semne de prognostic rezervat:
 - 1) encefalopatie hepatică;
 - 2) hemoragie digestivă;
 - 3) creșterea timpului de protrombină peste 50 secunde;
 - 4) hipoglicemie rezistentă la tratament;
 - 5) trombocite sub 90000/mmc;
 - 6) oligoanurie;
 - 7) acidoză lactică;
 - 8) vârsta sub 10 ani sau peste 40 ani.
7. **neutralizarea efectelor toxinelor asupra structurilor celulare** (donatori de grupări SH, factori lipotropi, acid tioctic, corticosteroizi, Citocrom C).
8. **neutralizarea toxinelor pe seama antagonismului** (competiție pentru proteinele

plasmatică) între alfa-amanitină și unele medicamente (Penicilina G, Cloramfenicol, Rifampicina, Sulfametoxazol), știut fiind că toxicitatea hepatică a alfa-amanitinei crește de 10 ori prin legare de serum-albumine (de ex. Penicilina G 0,3-1 milion UI/kg/zi în mai multe prize, timp de 2-3 zile după ingestia ciupercilor, combinată cu oxigenoterapie hiperbară, care crește eficacitatea Penicilinei);

9. **împiedicarea procesului de potențializare a toxinelor exogene** de către toxinele bacteriilor intestinale (pansamente dezinfectante și antibiotice cu tropism intestinal).(2,3,5,7,12)

Este de menționat și metoda de tratament descrisă de Bastien, un medic francez care a tratat cu succes 15 cazuri de intoxicație cu *A. phalloides* în perioada 1957 și 1969, metodă care este larg răspândită azi în Franța. Tratamentul constă în: 1) 1 gram vitamina C de 2 ori pe zi, i.v.; 2) 2 capsule de nifuroxazid de 3 ori pe zi; 3) 2 tablete de dihidrostreptomycină de 3 ori pe zi. Tratamentul este completat de măsurile de control al echilibrului hidroelectrolitic și de Penicilină. Tratamentul lui Bastien trebuie început rapid, înainte de constituirea leziunilor masive hepatice și renale, pentru a avea un rezultat favorabil. (1)

Prezentare de caz

Caz 1. E.M., de sex feminin, în vârstă de 23 ani, din



AMANITA PHALLOIDES - toxică (buretele viperei, ciuperca albă)



RUSSULA CYANOXANTHA - comestibilă (hulubiță, vinefică)



RUSSULA VIRESCENS - comestibilă (oițe, hulubiță pestriță)

Fig.2. Cele mai frecvente confuzii între *A. Phalloides* și specii comestibile. Elementele de diferențiere pentru *A. phalloides* sunt: lamelele și carnea albe, volva bine dezvoltată la baza piciorului, inelul bine dezvoltat, răsfrânt în jos, de obicei striat pe partea superioară și piciorul ce prezintă uneori un desen ca pielea viperei.

AGARICUS SYLVICOLA - comestibilă



Varianta albă

Varianta comună

Fig. 3 *AMANITA PHALLOIDES* (denumire populară - "Buretele viperei") Exemplarul atinge o înălțime de 10-15 cm, cu o pălărie de 6-15 cm în diametru, de culoare variabilă.

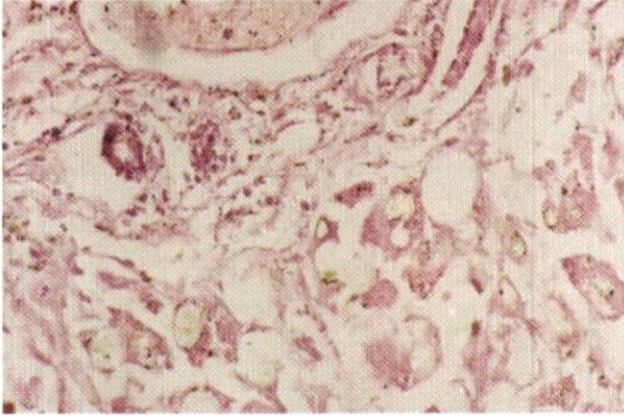


Fig.4. Porțiuni din spațiul biliar în care se remarcă un canalicul biliar și o parte din venă. Spațiul biliar este dezorganizat, cu epiteliul canalicular parțial necrozat, dezorganizare prin necroză masivă a cordoanelor hepatocitare, pigment granular de bilirubină în hepatocitele necrozate, fără nucleu, restante. Spații largi de liză celulară în care hepatocitele au dispărut. Colorație hematoxilină eozină, x 40, reciprocitate 4.

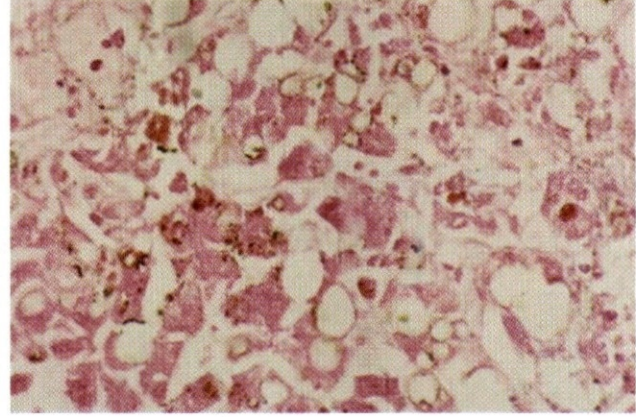


Fig.5. Necroză masivă și stază biliară accentuată (trombi biliari). Colorație hematoxilină eozină, x 20, reciprocitate 4.

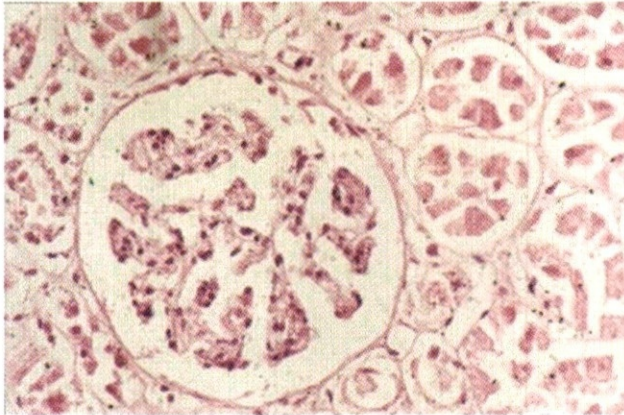


Fig.6. Fragment din rinichi unde se evidențiază glomeruli normali, tubi necrozați, cu rare imagini de regenerare tubulară. Colorație hematoxilină eozină, x 40, reciprocitate 4.

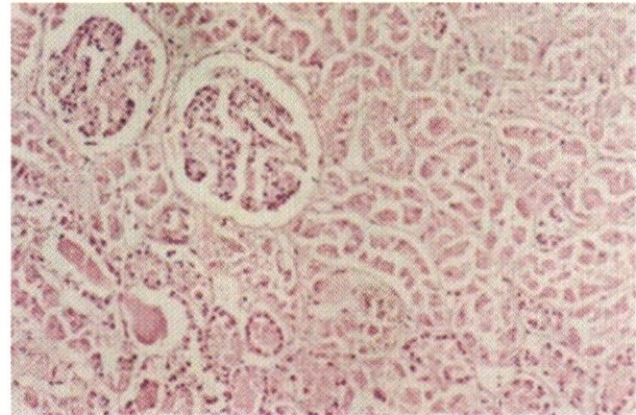


Fig.7. Fragment din rinichi unde se evidențiază glomeruli normali, necroză tubulară proximală în corticala renală. Tubii au epiteliul necrozat, se păstrează conturul tubilor, în timp ce celulele epiteliale necrozate, fără nucleu sunt detașate în lumenul tubilor. Rare imagini de tubi cu regenerare epitelială. Colorație hematoxilină eozină, x 20, reciprocitate 4.

mediu rural, se internează pentru vărsături, dureri abdominale, obnubilare. Bolnava a ingerat împreună cu familia, ciuperci culese de pe câmp, cu 4 zile înaintea internării în spital. La aproximativ 12 ore de la ingestie, toată familia acuză grețuri, vărsături, scaune diareice, crampe abdominale, fenomene ce impun spitalizarea unuia dintre copii, care ulterior decedează în spital. Pacienta noastră se internează la 4 zile de la ingestia prânzului cu ciuperci. Examenul clinic obiectiv la internare evidențiază: subicter sclerotegumentar, puls periferic filiform, frecvență cardiacă 140/minut, TA sistolică 60 mmHg, tranzit intestinal accelerat, obnubilare. Explorările paraclinice și evoluția lor pe timpul spitalizării sunt prezentate în tabelul I și fig.3. În ciuda tratamentului instituit, starea clinică se agravează, apare febră, hematemeză, melenă, apoi comă profundă cu tulburări respiratorii, oligurie și colaps refractar la tratament, urmate de deces în a 10-a zi de la ingestia ciupercilor. Examenul anatomopatologic efectuat evidențiază la nivelul ficatului necroză hepatică totală (fig.4,5), la nivelul rinichilor glomeruli normali și necroză tubulară proximală în corticala renală (fig.6,7), precum și prezența sporilor de Amanita.

Caz 2. P.C., de sex feminin, în vârstă de 16 ani, din mediu urban, se internează prezentând grețuri, vărsături incoercibile, dureri abdominale și tranzit intestinal accelerat. Bolnava a ingerat în ziua precedentă internării în spital, împreună cu părinții și un bunic, ciuperci culese din pădure. După 10 ore toată familia acuză grețuri, vărsături, scaune diareice, crampe abdominale, fenomene ce impun spitalizarea tuturor. Examenul clinic obiectiv evidențiază la internare: stare generală influențată, frecvență cardiacă 110/minut, TA = 100/65 mmHg, vărsături, tranzit intestinal accelerat. Parametrii biochimici și evoluția lor pe parcursul spitalizării sunt prezentate în **tabelul I și figura 3**. Starea clinică și constantele biologice se agravează impunând, la 4 zile de la internare, transferul în secția de Terapie Intensivă. În a 5-a zi de evoluție apare febră, hipoglicemie, stare de comă, sindrom hemoragipar. Pe lângă tratamentul de susținere, s-au efectuat 3 ședințe de dializă hepatică, care au ameliorat doar unele constante biologice, fără a produce o îmbunătățire a stării clinice a pacientei. Decesul bolnavei se produce în a 8-a zi de evoluție, prin insuficiență hepatică fulminantă. Examenul anatomopatologic evidențiază la nivelul ficatului necroză hemoragică totală a parenchimului hepatic, infiltrat nodular limfomonocitar în spațiile porto-biliare. Rinichii prezintă abundente hemoragii cu hematii lizate în spațiul subcapsular glomerular, tumefacția lobilor și leziuni de degenerescență granulo-vacuolară tubulare. Sporii de Amanita au fost prezenți.

Caz 3. G.V., de sex feminin, în vârstă de 39 ani, din mediu urban, se internează pentru grețuri, vărsături, tranzit intestinal accelerat, dureri abdominale difuze, transpirații profuze. Bolnava a ingerat cu 20 ore înaintea internării în spital, împreună cu familia, ciuperci culese din pădure. Simptomatologia s-a instalat la aproximativ 10 ore după ingestia prânzului cu ciuperci, toată familia acuzând grețuri, vărsături, scaune diareice, crampe abdominale. De menționat că fiica de 16 ani (cazul clinic 2) nu a supraviețuit episodului de intoxicație acută cu ciuperci. Examenul clinic obiectiv la internare evidențiază: stare generală influențată, frecvență cardiacă 90/minut, TA = 120/75 mmHg, vărsături, tranzit intestinal accelerat. Explorările paraclinice efectuate și evoluția lor în timpul internării sunt prezentate în tabelul I și **figura 3**. Starea clinică și parametrii biologici se agravează, apar fenomene de encefalopatie hepatică și

rectoragii. În a 6-a zi de evoluție, pe lângă tratamentul de susținere, s-au efectuat 2 ședințe de dializă hepatică, cu ameliorarea clinică a pacientei și îmbunătățirea constantelor biologice. Externarea pacientei s-a făcut după 10 zile de spitalizare, la cererea familiei, ca urmare a decesului fiicei (cazul clinic 2).

Discuții

Cazurile prezentate fac parte dintr-un lot de 61 cazuri de intoxicație acută cu ciuperci necomestibile, internate în Clinica Medicală și secția Terapie Intensivă a Spitalului de Urgențe în cursul anului 2001, dintre care 5 au fost cazuri letale. Toate cele 3 cazuri prezentate au avut un tablou clinic sugestiv pentru sindromul faloidian (debut la aproximativ 10 ore de la ingestie, prezența simptomelor la toți cei care au consumat din prânzul cu ciuperci, atingere hepatică și renală severă), iar examenul anatomopatologic, la cazurile decedate, a pus în evidență sporii de Amanita, precum și leziunile specifice hepatice și renale. Valorile transaminazelor și bilirubinei au fost normale în primele 24 ore de la ingestia ciupercilor (cazul 2 și 3), începând să crească la 48 ore, atingând un maximum în a patra - a cincea zi de la ingestie, după care au revenit lent la normal (caz 3), sau au avut o tendință la scădere, pentru transaminaze și la creștere, pentru bilirubină, după care a urmat decesul (caz 1, 2).

Primul caz prezentat, datorită internării tardive, la 4 zile de la ingestie, a avut de la început valori mari ale constantelor amintite, sugestive pentru afectarea severă hepatică. De remarcat creșterea modestă a ureei și creatininei serice, în contrast cu leziunile de necroză tubulară prezente la examenul anatomopatologic la cazurile care au decedat. Nu au existat posibilități tehnice pentru identificarea toxinelor sau pentru efectuarea examenului micologic. Evoluția și prognosticul au fost cu atât mai rezervate, cu cât internarea a fost mai tardivă (după 5 zile de evoluție în primul caz), vârsta a fost mai tânără (cazul 2) și cantitatea de ciuperci ingerată a fost mai mare.

Toți pacienții au primit tratament conservator, de susținere a funcției hepatice, cu evoluție favorabilă doar la unul dintre cazurile prezentate, restul pacienților decedând prin fenomene de insuficiență hepatică. Decesul s-a produs la aproximativ 8-10 zile de la ingestie, prin complicațiile insuficienței hepatice (comă hepatică, tulburări de coagulare cu sindrom hemoragipar, colaps). Nu au existat condiții pentru efectuarea transplantului hepatic, iar ședințele de dializă hepatică, pentru susținerea funcției hepatice până la regenerarea ficatului, au fost eficiente numai într-un singur caz.

Concluzii

Intoxicația acută cu *A. phalloides* are un maxim de incidență în lunile iulie-noiembrie. Aspectul macroscopic este adesea înșelător, confuziile cu speciile comestibile fiind frecvente, chiar și la persoane cunoscătoare (lucrători silvici etc.).

Tabloul clinic sever se instalează cu o latență variabilă, în medie 10-12 ore de la ingestie, dar și la 40 ore, ceea ce determină prezentarea tardivă la medic, atunci când epurarea extrarenală a toxinelor din sânge nu se mai poate realiza (toxinele fiind deja fixate pe celulele-țintă și leziunile

ireversibile hepato-renale deja constituite). Spitalizarea este obligatorie la toate cazurile de intoxicație cu ciuperci, mai ales când debutul semnelor clinice se face tardiv, la peste 6 ore de la ingestie, chiar dacă inițial probele biologice hepatice și renale sunt normale, fiindcă în evoluție există riscul afectării hepatice sau renale grave, cu prognostic rezervat.

Intoxicația cu *A. phalloides* nu beneficiază de antidot specific. Singura metodă care a scăzut mortalitatea de la 90% la 30-40% este transplantul hepatic, mijloc de tratament costisitor, imposibil de efectuat în condiții de rutină în România. Această operație este grevată de diverse complicații, de aceea prevenția rămâne cea mai bună soluție în intoxicația cu ciuperci necomestibile.

Ingestia accidentală de *A. phalloides* poate fi prevenită asigurându-ne că ciupercile „sălbatică“ nu sunt consumate decât după identificarea lor corectă de către un micolog competent și prin educarea pacienților de către medicul de familie în sensul evitării consumului acestora. Testele populare de identificare (ex. înnegrirea linguriței de argint în timpul fierberii sau modificarea culorii unei jumătăți de ceapă în albastru, vânăt sau negru) sau identificarea numai după imagini sunt inutile și periculoase.

Incidența crescută a acestor intoxicații și consecințele lor dezastruoase rămân o problemă majoră de sănătate în România.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Bastien method. Bulletin of the British Mycological Society 17 (2): 110-111.

2. **Bologa Cristina, Frasin M., Hurjui Valeria, Lionte Cătălina, Petriș O., Șorodoc L.**- Urgențe toxicologice în practica medicală, Ed. Cantes, 1998.

3. **Bryngil Jacqueline M.** - Clinical Toxicology Review - Amanita phalloides, Clin Tox Rev, Massachusetts Poison Control System, vol 21, no.4, 1999.

4. **Ellenhorn Mathew J.** - Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 6th edition, 1997.

5. Emergency Medicine - A Comprehensive Study Guide, 4th Edition, The McGraw-Hill Companies, 1996.

6. **Flemming Larsen V.** - Fungi images on Net, 1998.

7. **Frasin M., Lionte Cătălina, Teodorescu Cornelia** - Ciupercile - o problemă de sănătate, Spitalul Clinic de Urgențe - Clinica Medicală, Inspectoratul Județean de Sănătate Publică Iași, 1998.

8. **Ho Mary T., Saunders Charles E.** - Current Emergency Diagnosis & Treatment, 3rd Edition, Ed. Appleton & Lange, 1990.

9. **Klein A.S., Hart J., Brems J.J., Goldstein L., Lewin K., Busuttill R.W.** - Amanita poisoning: treatment and the role of liver transplantation. Am J Med;86:187-93, 1989.

10. **Lockwood F. Taylor**-Treasures from the Kingdom of Fungi-A mycoadventure through phytography, 1997.

11. **Meixner A.** - Amatoxin-Nachweis in Pilzen. Zeitschrift fur Mykologie, 45: 137-139, 1979.

12. **Sherlock Sheila, Dooley James** - Diseases of the Liver and Biliary System, 9th edition, 1993.

13. **Voicu V., Macovei R., Miclea L.**- Ghid de toxicologie clinică, Ed. Medicală AMALTEA, 1999.