

# INTOXICAȚIILE ACUTE CU CIUPERCI

## ASPECTE CLINICO-TERAPEUTICE

D. Orășeanu\*, C. Ulmeanu\*, Dana Păcurar\*, L. Miclea\*\*, E. Ciofu\*

### REZUMAT

În cursul intoxicațiilor cu ciuperci, timpul de apariție a tulburărilor digestive constituie criteriul diagnostic și prognostic.

Intoxicațiile cu durată de incubație scurtă sunt în general benigne.

La o incubație peste 6 ore, cel mai adesea este vorba de o intoxicație faloidiană al cărei prognostic este dat de gravitatea afectării hepatice.

Nu există în prezent antidot specific pentru amatoxine. Tratamentul necesită corectarea precoce a tulburărilor circulatorii și hidroelectrolitice, eliminarea toxinelor pe cale renală (diureză forțată precoce) și digestivă (necombaterea diareei, cărbune activat per os). Penicilina G și silimarina au un efect antitoxic cert.

**Cuvinte cheie:** ciuperci, intoxicație, amanitină

### ABSTRACT

#### Mushroom poisoning

#### - clinical and therapeutical aspects

In mushroom poisonings, when mushroom identification is not possible, diagnosis and prognosis are based on the delay of onset of gastrointestinal disturbances. Intoxications with a short latent period are usually harmless. When the latent period exceeds six hours amatoxin mushrooms are mostly involved and prognosis depends on the severity of the hepatitis. Currently no specific antidote of amatoxin is available. Treatment includes early supportive measures, amatoxins elimination by renal (early forced diuresis) and gastrointestinal (diarrhea, oral activated charcoal) routes. Penicilin G an silymarine may have some antitoxic effect.

**Key words:** mushroom, poisoning, amanitins.

Ciupercile toxice cresc, cel mai adesea, în aceleași condiții de sol și climă ca și speciile comestibile, deci amestecate cu acestea. Ciupercile toxice au aspect asemănător cu cel al speciilor comestibile, motiv pentru care pot fi confundate iar consumul lor pune viața în pericol.

Din luna iulie până în octombrie, intoxicația cu ciuperci reprezintă în fiecare an un subiect de actualitate.

Deși nu există decât 20 de specii de ciuperci toxice în Europa (din câteva mii de specii), intoxicațiile sunt frecvente, iar unele sunt chiar grave.

Prognosticul intoxicației depinde de ciuperca implicată. Identificarea aposteriori este adesea dificilă, chiar imposibilă; ea se bazează pe intervalul de apariție al primelor modificări digestive. Se descriu astfel intoxicații cu incubație scurtă (simptomele apar în mai puțin de 6 ore de la ingestie) și intoxicații cu incubație lungă (simptomele apar la mai mult de 6 ore de la ingestie). Prognosticul intoxicației cu durată de incubație scurtă este constant benign. La apariția simptomelor după 6 ore de la ingestie este vorba despre o intoxicație, în principiu faloidiană, cu mortalitate încă mare (15 - 20%).

### Intoxicațiile cu incubație scurtă

În cadrul acestor intoxicații se descriu mai multe sindroame:

1. **Sindromul resinoidian** (gastrointestinal, lividian, dizenteric, pardinian) este sindromul cel mai frecvent. Ciupercile responsabile de acest sindrom aparțin speciilor: agaricus galben, boletus satanus, entoloma lividum, clavaire aurii, russula emetică, hypholoma.

Toxinele sunt pentru cea mai mare parte a intoxicațiilor neidentificate. Pentru cele mai multe specii, simptomele sunt legate de natura indigestă a ciupercilor mai mult decât prezența toxinelor.

Timpul de apariție a simptomelor variază între 30 min. și 3 ore (excepțional 6 - 8 ore).

Simptomele constau în semne de gastroenterită (vărsături, grețuri, diaree profuză), uneori cu sindrom de deshidratare și șoc hipovolemic. Durata lor este de câteva zile.

Tratamentul este simptomatic (rehidratare, administrare de antispastice) cu evoluție favorabilă în 2 - 3 zile. În intoxicația cu *Boletus satanus* s-au descris hipertensiune tranzitorie, febră și evoluție severă.

2. **Sindromul sudoral** (muscarinic, colinergic) este datorat unor varietăți de *clitocybes* și *inocybes*. Toxinele sunt muscarina sau substanțe asemănătoare acesteia.

Simptomele apar la un interval scurt de 30 minute - 2 ore, realizând sindromul colinergic: grețuri, vărsături, diaree, transpirații profuze, hipersalivație, hipersecreție bronșică, mioză, bradicardie, hipotensiune arterială.

Tratamentul cuprinde rehidratare și administrare de sulfat de atropină i.v. (0,5 - 1 mg repetat la nevoie).

3. **Sindromul micoatropinian** (panterinian). Două ciuperci induc acest sindrom (*Amanita muscaria*, *Amanita panterina*).

Toxinele sunt isoxazoli (acid ibotenic, muscimol, muscazonă) ce acționează la nivelul SNC inducând efecte de tip atropinic. Simptomele apar la 1 - 4 ore și constau în midriază, tahicardie, delir, halucinații vizuale și auditive, convulsii, comă și rar tulburări digestive.

\* Conf. Dr. Dumitru Orășeanu, Conf. Dr. Coriolan Ulmeanu, Dr. Dana Păcurar, Prof. Dr. Eugen Ciofu - U.M.F. „Carol Davila” București, Catedra de Pediatrie, Spitalul Clinic Central de Copii  
\*\* Dr. Liviu Miclea - U.M.F. „Carol Davila” București, Catedra de Toxicologie

Tratamentul este simptomatic cu administrarea de benzodiazepine în caz de agitație; evoluția este favorabilă în 12 - 24 de ore.

**4. Sindromul coprinian.** Coprinul negru de cerneală este o ciupercă comestibilă dar care conține aminoacidul coprină cu proprietăți analogice celor ale disulfiramului. Ingestia de alcool în timpul sau după ingestia de coprin determină o inactivare a dehidrogenazei acetaldehidei și din punct de vedere clinic un efect de tip antabuz cu: bufeuri, vasodilatație facială, polipnee, tahicardie, transpirații, uneori colaps.

Tratamentul este simptomatic, cu evoluție spontan favorabilă.

**5. Sindromul narcotinian.** Apare mai frecvent în Mexic și Asia după consum de ciuperci din familia psilocybes, strobilari, paneolus. Toxinele psilocyna și psilocibina sunt apropiate ca structură de LSD și au efecte analogice celor ale mescalinei.

Simptomele apar la 30 min. - 1 oră și constau în manifestări psihice și senzoriale (halucinații colorate, viziuni fantastice, deformări ale realității, euforie, status schizofrenic tranzitor), midriază, modificări vasomotorii și frecvent tulburări de coordonare. Regresează rapid în câteva ore.

## Intoxicațiile cu incubare lungă

**I. Sindromul faloidian** este provocat de multiple specii de ciuperci (*Amanita phalloides*, unele lepiote și ciuperci din genul *galerina*) și reprezintă la ora actuală singura cauză de hepatită toxică gravă de origine alimentară. Frecvența acestui sindrom este variată iar rata mortalității este de peste 10%.

Toxinele izolate din *Amanita phalloides* fac parte din două grupe:

**A. Phalotoxinele (10)** - faloidina, faloina, profaloina, falocidina, falocina, falisacina, falisina au o structură heptapeptidică ciclică și o greutate moleculară de aproximativ 900 KD și sunt termolabile. Nu sunt toxice la administrarea pe cale orală (nu se absorb digestiv) și par să nu joace nici un rol în intoxicația faloidiană la om.

**B. Amatoxinele (11); amanitinele, amunarina, acidul amanulinic, proamanulina, aminina** au structură optapeptidică ciclică și greutate moleculară de 1000 KD. Absorbția digestivă a amatoxinelor este variabilă în funcție de specie; absorbția este mare la om, o doză de 5 - 6 mg de amatoxine (echivalentul a 40 g de *amanita phalloides*) este mortală (DL 50 = 0,1 mg/kg amatoxină).

Toxicitatea lor este legată de prezența în moleculă a grupărilor hidroxil și de aspectul biciclic al moleculei, iar ruptura legăturii bisulfurice le suprimă toxicitatea. Amanitele sunt de 6 - 10 ori mai toxice când sunt legate de albumine; proprietate explicată de o mai bună penetrare în hepatocit a complexului albumină-amanitină. Acțiunea toxică se situează la nivelul nucleului celulei prin blocaj al ARN polimerazei 2 și prin inhibiție a sintezei de ARN.

### Toxicocinetică

Metodele de dozare a amanitinelor sunt radioimunologice și cromatografice, având o sensibilitate de 0,5 ng/ml. Concentrații înalte sunt găsite în primele 24 de ore (8 - 190 ng/ml) în ser, și se mențin până la 36 - 48 de ore. Concentrațiile urinare sunt semnificative până la 72 de ore de la ingestie. Cantitatea medie excretată în primele 36 de

ore variază între 1,2 - 2 mg pentru amanitine. Concentrațiile în lichidul gastroduodenal sunt importante (peste 1000 ng/ml), iar în lichidul de diaree apar alfaamanitine în concentrații mari, între 24 - 48 de ore de la ingestie.

Se observă că nivelul seric al toxinelor este foarte mic în primele 48 de ore, pe când eliminarea prin urină și diaree este importantă în cursul primelor 3 zile. Există un ciclu enterohepatic al amanitinelor la om.

### Simptomatologie

Efectele sunt variabile în funcție de concentrația de toxine din specia de ciupercă ingerată, de vârsta ciupercii, de sezon, toți acești factori fiind imposibil de determinat. Timpul de incubare lung (7 - 48 ore) este o caracteristică pentru intoxicația faloidiană.

Primele simptome sunt digestive, persistă o săptămână și constau în: dureri abdominale, vărsături frecvente, diaree profuză cu sindrom de deshidratare și hipovolemie, anurie, tulburări electrolitice și acidoză metabolică. Diferențierea a trei forme clinice se face în funcție de intensitatea insuficienței hepatocelulare (se realizează o hepatită citolitică):

**a. Forme benigne.** Ele sunt definite prin absența semnelor de insuficiență hepato-celulară și evoluție spre vindecare completă în 10 - 15 zile. Manifestările clinice sunt limitate la un sindrom gastro-enteritic care durează 2 - 5 zile, astenie de intensitate și durată variabilă, rareori subicter conjunctival și hepatomegalie persistentă, maxim 3 - 5 zile.

**b. Forme severe.** Ele sunt definite de diminuarea activității protrombinice între 80 - 50% și vindecare completă în 1 - 3 săptămâni. Manifestările clinice și biologice asociază gastroenterită cu durată de 3 - 7 zile, astenie marcată și prelungită (2 - 3 săptămâni) și citoliză severă cu valori ale transaminazelor de 1000 - 2000 u/l. Rareori apar subicter și hepatomegalie, excepțional apare hemoragie digestivă.

**c. Formele grave.** Ele sunt definite de valori ale activității protrombinice sub 50% și evoluție spre vindecare completă în 4 - 8 săptămâni sau deces ce survine între a 7-a și a 12-a zi de la intoxicație datorat unei insuficiențe hepatice grave ireversibile. Semnele clinice și biologice asociază gastroenterită prelungită (4 - 10 zile), creștere importantă a valorilor transaminazelor și semne clinice de hepatită.

Prognosticul acestei intoxicații este legat de gravitatea afectării hepatice care se apreciază după primele 5 zile.

Testele biologice sunt perturbate după primele 36 de ore cu creșterea transaminazelor, la 48 de ore apare scăderea factorilor complexului protrombinic, uneori asociat cu CID. Sunt considerați indici de prost prognostic, valori ale transaminazelor peste 9000 u/l și un nivel de protrombină sub 3%. În caz de evoluție nefavorabilă, moartea survine la 6 - 8 zile; în alte cazuri evoluția este regresivă în 2 - 4 săptămâni; nu s-a descris evoluție spre ciroză. Trebuie menționată gravitatea particulară a intoxicației faloidiene la copii și la femeile gravide (sensibilitatea particulară a copilului pare a fi explicată de raportul între cantitatea de toxină și greutate). Alt factor agravant este hepatopatia aloolică, în timp ce consumul de alcool odată cu ciupercile le scade toxicitatea.

### Tratament

Toxicocinetica a permis codificarea tratamentului intoxicației faloidiene arătând:

- inutilitatea metodelor de epurare extrarenală

- precum hemodializa, hemoperfuzia, plasmafereza;
- importanța rehidratării precoce cu corecția echilibrului acidobazic și hidroelectrolitic;
- eficacitatea diurezei osmotice precoce (eliminarea de amanitină în cantități mari în primele 2 - 3 zile);
- eliminarea de cantități mari de amatoxine prin bilă și diaree justifică administrarea de cărbune activat și menținerea diareei.

În prezent este posibil să se propună o schemă terapeutică ce asociază reanimarea simptomatică și tratamentul fiziopatogenic.

A. **Reanimarea simptomatică** a permis reducerea mortalității de la 50% la 20%.

a. **Compensarea pierderilor hidroelectrolitice** cât mai precoce posibil, justifică spitalizarea urgentă a tuturor pacienților, victime/suspecți de intoxicație faloidiană în serviciul de reanimare polivalentă. În caz de intoleranță gastrică totală este necesară PEV pe una sau mai multe căi venoase de debit suficient cu soluții izotone, electroliți (NaCl, KCl) asociată eventual cu substituenți de plasmă în caz de dezechilibre hemodinamice.

b. **Rehidratarea abundentă și rapidă** se face sub supravegherea continuă și repetată a parametrilor hemodinamici, ionogramei, parametrilor funcționali renali (sânge și urină) și a sindroamelor clinice de hidratare, astfel încât să se obțină cât mai rapid o reechilibrare hemodinamică și să se prevină supraîncărcarea. Cantitatea de lichide - D = 6 - 12 l/primele 24 ore cu 160 - 400 mEq Na<sup>+</sup>, 120 - 300 mEq K<sup>+</sup> și 340 - 850 mEq Cl<sup>-</sup>; 1/2 din aport va fi perfuzat în primele 4 - 6 ore, restul în celelalte 18 ore.

c. **Corectarea hipotensiunii și a acidozei metabolice** va fi făcută în primele 6 ore, corectarea presiunii venoase centrale și a alurii ventriculare, a diurezei pe oră și ionogramei în mai puțin de 24 de ore, a insuficienței renale funcționale eventuale în mai puțin de 48 de ore.

d. **PEV** vor fi menținute după reechilibrare pentru asigurarea aportului hidric, compensarea pierderilor digestive persistente și realizarea alimentației parenterale pe toată durata gastroenteritei.

e. **Diareea** (foarte puțin sensibilă la medicația simptomatică) nu trebuie combătută deoarece constituie o cale importantă de eliminare a amanitinelor. Vărsăturile vor fi tratate cu antiemetice de tip metoclopramid și metopimazină (au adesea o eficiență parțială).

Această primă fază de reanimare simptomatică a permis suprimarea deceselor datorate șocului hipovolemice și complicațiilor sale. Precocitatea realizării reanimării este un factor important de prognostic.

f. **Tratamentul simptomatic al afectării hepatice** include numeroase elemente:

- compensarea deficitelor de factori ai coagulării prin administrarea de plasmă proaspătă congelată sau concentrat de fibrinogen;
- prevenirea hipoglicemiei prin PEV continuă de glucoză moderat hipertona ce permite în același timp și alimentarea parenterală hipercalorică pentru combaterea stării hiperatabolice asociată insuficienței hepatice acute;
- corectarea și prevenirea hiperamonemiei și implicat a producției de GABA prin administrarea de lactuloză și antibiotice cu acțiune locală (neomicină și paromomicină);
- prevenirea hemoragiei digestive prin administrare

- enterală de antiacide și de protectoare de mucoasă sau i.v. de inhibitori ai receptorilor H<sub>2</sub>;
- transfuzii de masă eritocitară pentru compensarea hemoragiilor;
- corectarea encefalopatiei hepatice prin tratament preventiv și curativ al hipoxiei, edemului cerebral și complicațiilor de decubit. Epurarea extrarenală pe membrană de înaltă permeabilitate sau pe coloană de cărbune/rășini este utilizată în stadiul IV al encefalopatiei (se epurează moleculele cu greutate medie, nu și toxinele faloidiene).

B. **Transplantul hepatic ortotopic.** Este actual singurul tratament eficient în intoxicațiile faloidiene în stadiul de insuficiență hepatică acută ireversibilă inducând regresivitatea manifestărilor clinice și biologice de insuficiență hepatică acută și de afectare renală. Transplantul hepatic este indicat la prezența unuia dintre următoarele semne de prost prognostic:

- encefalopatie hepatică peste stadiul I
- hemoragie digestivă
- oligo-anurie
- creșterea timpului de protrombină peste 50 sec.
- scăderea factorului 5
- hipoglicemie rezistentă la tratament
- acidoză lactică
- trombocite sub 90.000/mm<sup>3</sup>
- vârsta sub 12 ani

C. **Tratamentul fiziopatologic:**

Evacuarea și epurarea toxinelor faloidiene:

- spălătura gastrică se practică chiar după 12 ore de la ingestie, eficacitatea sa este crescută prin adăos de cărbune activat;
- nu se va combate diareea;
- întreruperea ciclului enterohepatic al amanitinelor prin plasarea unei sonde de aspirație duodenojejunală și administrarea repetată per os de cărbune în doză de 30 g/4 - 6 ore;
- stimularea eliminării renale a amanitinelor în primele zile prin menținerea unei diureze apoase abundente;
- tehnicile de epurare extrarenală trebuie total abandonate.

D. **Terapia medicamentoasă**

Din numeroase tratamente antitoxice (Vitamina C, acid tiotic, antiinfecțioase intestinale), doar două medicamente și-au dovedit eficacitatea:

- penicilină G în doză de 40 milioane u/zi la adult sau 1 milion u/kg/zi la copil i.v. timp de 6 zile. Mecanismul de acțiune rămâne necunoscut, dar inhibă fixarea amanitinelor pe hepatocit.
- silimarina (alcaloid al cărui principiu activ este silibina) este importantă împotriva efectelor mai multor hepatotoxine. Mecanismul de acțiune este de inhibiție a absorbției intestinale, întreruperea ciclului enterohepatic, scăderea penetrației intrahepatocitare a amanitinei, creșterea sintezei de ARN ribozomal. Doza este de 20 - 50 mg/kg/zi administrată pe toată durata fazei de agresiune.

II. **Sindromul giromitrian.** Se datorează consumului de giromitră crudă, care conține o toxină parțial termolabilă și volatilă (giromitrina) cu efect hemolizant și antagonist al vitaminei B6 și acidului folic.

Simptomele apar la 8 - 48 ore și constau în tulburări digestive inițiale (vărsături, dureri abdominale, diaree)

urmate de tulburări neurologice (somnia, agitație, comă, convulsii), citoliză hepatică și hemoliză acută intravasculară complicată cu insuficiență renală acută. Pacienții cu deficit de G6PD au sensibilitate mai mare.

Tratamentul este simptomatic.

**III. Sindromul ornelian.** Se datorează unei ciuperci montane considerată mult timp comestibilă.

Toxinele sunt: orelanina și orelina și determină după un timp de incubație lung (2-17 zile) tulburări gastro-intestinale și nefropatie tubulointerstițială.

Tratamentul insuficienței renale constă în epurare extrarenală.

Evoluția este adesea favorabilă dar s-au semnalat și cazuri de insuficiență renală ireversibilă.

Dacă tulburările digestive nu regresează în câteva ore de la ingestia de ciuperci trebuie suspectată o intoxicație mixtă cu două varietăți toxice cu incubație lungă și scurtă. În acest caz diagnosticul de intoxicație faloidiană poate fi mascat de precocitatea tulburărilor digestive.

## Concluzii

Din totalul intoxicațiilor cu ciuperci, eventualitatea intoxicațiilor faloidiene este totdeauna redutabilă datorită gravității sale. Diagnosticul este clinic, bazat pe timpul de incubație.

La intoxicațiile cu incubație scurtă fără sindrom muscarinic sau atropinic, tratamentul este simptomatic.

Orice intoxicație cu incubație lungă trebuie considerată intoxicație faloidiană și necesită spitalizare.

Tratamentul actual al intoxicației faloidiene cuprinde numeroase măsuri simptomatice și fiziopatologice aplicate cât mai precoce și urmate riguros cu supraveghere clinică și biologică.

## A. Reguli

1. Se tratează pacientul, nu ciuperca otrăvitoare.
2. Multe ciuperci conțin toxine în concentrații diferite în funcție de localitate, anotimp, chiar de la un exemplar de ciuperci la altul.
3. Ciupercile toxice și comestibile pot crește în același loc și se pot culege împreună și consuma.
4. Ciupercile pot fi contaminate cu metale grele, insecticide și alte toxice.

5. Preparatele din ciuperci (conserve etc.) pot fi contaminate cu bacterii (botulism).

6. Pot apărea reacții alergice, indigestii ca și la alte alimente.

## B. Idei preconcepute

1. O ciupercă este bună de mâncat dacă nu înegrește o linguriță de argint în timpul fierberii. (fals)
2. O ciupercă este bună de mâncat dacă se descojește pălăria. (fals)
3. Nici o ciupercă otrăvitoare nu crește pe lemn. (fals)
4. Dacă este mâncată de animal nu este otrăvitoare. (fals)
5. Fierberea, macerarea și sărarea detoxifică ciuperca. (fals)
6. Ciupercile otrăvitoare colorează apa de orez în roșu. (fals)

## BIBLIOGRAFIE

1. CIOFU, E.: Intoxicațiile acute în "Urgențe în Pediatrie", 1990, Ed. Medicală
2. CIOFU, E.: Curs de Pediatrie - An VI, București 1993, Litografia I.M.F.
3. CIOFU, E., CIOFU CARMEN: Esențialul în Pediatrie, București, 1997, Ed. Amaltea
4. COTRĂU M.: Toxicologie, principii generale, 1994, Ed. Junimea, Iași
5. ELLENHORN, MATTHEW J.: Ellenhorn's Medical Toxicology, 1997
6. JAEGHER, A., FLESCHE, F., JEHL, F.: Les intoxications par champignons, 1988, J. Med. Strasbourg, 19 (7), 381 - 384
7. LAMBERT, H.: Prognostic et traitement de l'intoxication phalloïdienne, Prise en charge et traitement des intoxications en réanimation, Masson.
8. MOGOȘ, G.H.: Toxicologie, principii generale. 1994, Ed. Junimea, Iași
9. ORĂȘEANU, D., ULMEANU, C.: Intoxicațiile acute la copil. 1995. Ed. Grand, București
10. RODGERS, G. jr: Handbook of common poisonings in children. 1994
11. TUDOR, IOANA: Ciuperci și preparate culinare, 1996 Ed. Științifică

# PRINCIPALELE CIUPERCI OTRĂVITOARE

Două specii foarte ușor de confundat dar care sunt din punct de vedere al toxicității total diferite



1. Amanita phalloides (foarte toxică - mortală)



2. Amanita vaginata (comestibilă)



3. Entoloma lividum (toxică)



4. Boletus satanas (toxică)



5. *Amanita muscaria* (toxică)



6. *Amanita pantherina* (toxică)



7. *Coprinus atramentarius* (toxică)



8. *Russula emetica* (toxică)