

Tomasz Ferenc<sup>1</sup>

Beata Łukasiewicz<sup>2</sup>

Julita Ciećwierz<sup>2</sup>

Edward Kowalczyk<sup>2</sup>

## ZATRUCIA MUCHOMOREM SROMOTNIKOWYM (*AMANITA PHALLOIDES*)

### POISONINGS WITH *AMANITA PHALLOIDES*

<sup>1</sup> Uniwersytet Medyczny, Łódź

Zakład Biologii i Genetyki Medycznej Katedry Biomedycznych Podstaw Fizjoterapii

<sup>2</sup> Uniwersytet Medyczny, Łódź

Zakład Farmakologii i Toksykologii Katedry Nauk Podstawowych i Przedklinicznych

#### STRESZCZENIE

Muchomor sromotnikowy (*Amanita phalloides*) jest najgroźniejszym gatunkiem grzyba trującego w naszych warunkach klimatycznych. Jest on przyczyną ok. 90–95% wszystkich zgonów spowodowanych zatruciem grzybami. Za toksyczne właściwości muchomora sromotnikowego odpowiada głównie  $\alpha$ -amanityna, która jest inhibitorem polimerazy RNA II. Zablokowanie funkcji polimerazy RNA II w procesie transkrypcji wiąże się z zahamowaniem biosyntezy białek strukturalnych i enzymatycznych w komórkach. Dawka śmiertelna  $\alpha$ -amanityny dla człowieka wynosi ok. 0,1 mg/kg m.c. Jednym z problemów medycznych w zatruciach muchomorem sromotnikowym jest długi okres bezobjawowy (8–24 godz.) od spożycia grzyba, przy jednoczesnym działaniu cytotropowym wchłoniętej toksyny. W ciężkich przypadkach zatruc  $\alpha$ -amanityną zgon następuje między 6. a 16. dniem od intoksykacji, w wyniku nieodwracalnych zmian wielonarządowych, w szczególności wątroby i nerek. Śmiertelność w tej grupie pacjentów jest nadal wysoka i wynosi ok. 20–30% u dorosłych oraz przekracza 50% u dzieci. W terapii zatruc muchomorem sromotnikowym stosuje się środki farmakologiczne, pozaustrojowe metody eliminacji trucizn oraz transplantację wątroby. Ostatnio dużą nadzieję w terapii tych zatruc wiąże się z dializą albuminową opartą na MARS (Molecular Adsorbents Recirculating System), która ma wspomagać regenerację uszkodzonej wątroby oraz stanowi „pomostowanie” do ewentualnej transplantacji wątroby. W środowisku medycznym panuje pełna zgoda, że każde podejrzenie zatrucia muchomorem sromotnikowym powinno się wiązać ze skierowaniem pacjenta do ośrodka specjalistycznego. Med. Pr. 2009;60(5):415–426

Słowa kluczowe: muchomor sromotnikowy,  $\alpha$ -amanityna, toksykologia, diagnoza, leczenie

#### ABSTRACT

*Amanita phalloides* is the most dangerous, poisonous mushroom species in our climatic conditions. It is the cause of 90–95% of all deaths due to mushroom poisoning.  $\alpha$ -Amanitin, a polymerase RNA II inhibitor, is mainly responsible for the *Amanita phalloides* toxic property. Inhibition of polymerase RNA II functioning in a transcription process is connected with inhibition biosynthesis of structural and enzymatic proteins in cells. A lethal dose of  $\alpha$ -amanitin is 0.1 mg/kg b.w. for humans. One of the medical problems in *Amanita phalloides* poisonings is a relatively prolonged latency period (8–24 h) from mushroom ingestion, at the same time the cytotoxic action of absorbed toxins is revealed. In severe cases, multi organ failure, renal and hepatitis failure can occur. Deaths in  $\alpha$ -amanitin poisoning cases follows between 6–16 days after intoxication. Mortality in this group of patients is still high and amounts to approximately 20–30% in adults and exceeds 50% in children. If mushroom poisoning occurs, it is best treated with pharmacological agents, extracorporeal methods for toxin removal and liver transplantation. Recent high expectations concerning liver albumin dialysis (based on MARS) should support liver regeneration and will also help with possible liver transplantation. In a medical community it is generally believed that every suspected *Amanita phalloides* poisoning should be referred to a specialized health center. Med Pr 2009;60(5):415–426

Key words: *Amanita phalloides*,  $\alpha$ -amanitin, toxicology, diagnosis, treatment

Adres autorów: Zakład Biologii Medycznej i Genetyki, Uniwersytet Medyczny,  
Pl. Hallera 1, 90-647 Łódź, e-mail: biolgen@achilles.wam.lodz.pl  
Nadesłano: 30 kwietnia 2009  
Zatwierdzono: 26 czerwca 2009

## WPROWADZENIE

Zatrucia spowodowane spożyciem trujących gatunków grzybów są w Polsce nadal częstym zjawiskiem, zwłaszcza okres lata i jesieni obfituje w tego typu nieszczęśliwe zdarzenia. Liczba przypadków zatruc grzybami w dużej mierze zależy od tego, jak duży urodzaj grzybów

ma miejsce w danym roku. Przykładowo w Polsce w latach 1970 i 2000 zatrucia grzybami stanowiły odpowiednio od 8% do 3% wszystkich odnotowanych zatruc (1).

Corocznie w naszym kraju diagnozuje się ok. 500–1000 przypadków zatruc grzybami, z czego ok. 70% stanowią osoby dorosłe, a ok. 30% stanowią dzieci oraz młodzież do 14. roku życia (2). Mimo że

wzmoczone apele lekarzy i promowanie zdrowia przyczyniły się do ograniczenia lekkomyślnego zbierania nieznanych gatunków grzybów, to głęboko zakorzeniona w naszym kraju tradycja grzybobrania niejednokrotnie kończy się tragicznie.

Jednym z najgroźniejszych w naszych warunkach klimatycznych gatunków jest niewątpliwie muchomor sromotnikowy (*Amanita phalloides*), będący przyczyną ok. 90–95% wszystkich śmiertelnych zatruc grzybami (2,4). Większość polskich danych statystycznych wykazuje, że śmiertelność w przypadku osób zatrutych tym gatunkiem grzyba wynosi średnio ok. 30% i dotyczy ok. 20% osób dorosłych oraz ok. 50% dzieci (3,5,6). W Europie Zachodniej corocznie odnotowuje się od 50 do 100 śmiertelnych przypadków zatruc grzybami zawierającymi silne toksyny cytotropowe (7). Najcięższym powikłaniem zatrucia muchomorem sromotnikowym jest piorunujące zapalenie wątroby, które w ok. 40–80% przypadków jest przyczyną zejść śmiertelnych (8).

Niepokojące dane statystyczne zmuszają do doskonalenia metod leczenia zatruc wywołanych tym gatunkiem grzyba. Warto również podkreślić, że większość zatruc wywołanych grzybami, w tym muchomorem sromotnikowym, występuje rodzinnie, co znacznie utrudnia leczenie, gdyż w Polsce nadal mamy niewystarczającą liczbę wykwalifikowanych jednostek zapewniających odpowiednią liczbę miejsc do wdrożenia najnowocześniejszych metod leczenia tych zatruc m.in. poprzez dializę albuminową czy przeszczep wątroby (2,6). W celu zmniejszenia częstości zatruc muchomorem sromotnikowym istotne jest uświadamianie w tym zakresie społeczeństwa, a także przygotowanie służb medycznych do prawidłowego działania na każdym etapie procesu leczniczego (2).

## **BIOLOGIA MUCHOMORA SROMOTNIKOWEGO — MORFOLOGIA OWOCNIKA I WYSTĘPOWANIE**

Muchomor sromotnikowy często nazywany muchomorem zielonkawym, a w literaturze anglosaskiej „Death Cap” należy do rodzaju muchomorów (*Amanita*), do którego zaliczanych jest wiele gatunków zarówno trujących (np. *A. verna*, *A. virosa*), jak i jadalnych (*A. caesarea*) (7,9,10). Muchomor sromotnikowy składa się z ukrytej w ziemi vegetatywnej grzybni i wystającego na powierzchnię owocnika o charakterystycznym kształcie, który powszechnie uznawany jest za grzyb (9). Owocnik jest średniej wielkości z kapeluszem o średnicy 6–12 cm. Kapelusz młodych muchomorów jest dzwonowato-wypukły, a z czasem staje się coraz bardziej płaski.

Całość młodego owocnika pokrywa osłonka całkowita, która wraz ze wzrostem grzyba pęka, a pozostałością po niej jest pochwa u nasady trzonu i niekiedy słabo przylegająca do skórki kapelusza błona (11,12). Skórka pokrywająca kapelusz jest gładka, najczęściej w kolorze oliwkowozielonym. Kolor ten może być jednak inny w zależności od wieku (młode owocniki są bardzo jasne), stanu pogody czy rodzaju podłoża (13,14). Niekiedy kapelusz jest pręgowany radialnie ze środkiem o lekko brązowym odcieniu, jednak jego brzeg jest zawsze jaśniejszy i gładki.

Muchomor sromotnikowy posiada hymenofor (część owocnika zawierająca warstwę zarodnikującą) typu blaszkowego. Blaszkki o szerokości 8–12 mm, gęsto usytuowane na spodniej stronie kapelusza, są białe, a u starszych owocników z lekkim odcieniem żółtawozielonym. Blaszkki są wolne — nie przylegają do trzonu, a przy brzegu kapelusza się zaokrąglają. Do czasu uwolnienia zarodników młode blaszkki pokryte są rodzajem błoniastej tkanki (osłona częściowa). W trakcie uwolnienia zarodników błona ta zostaje przerwana, a pozostałością po niej jest charakterystyczny dla muchomorów błoniasty, nieprzesuwalny, zwisający pierścień ulokowany w górnej części trzonu.

Trzon jest długi i wysmukły (wysokość: 8–15 cm, grubość: 1–2,5 cm), a u podstawy bulwiasto zgrubiały, otoczony pochewką, co również stanowi cechę charakterystyczną tego gatunku grzyba. Trzon jest koloru białego z zygzakowatym, seledynowym deseniem. U młodych owocników jest mięsisty, a z czasem jego wnętrze staje się gąbczaste, u starszych owocników trzon jest pusty. Mięszk muchomora jest kruchy i biały, jedynie bezpośrednio pod skórką barwy nieco żółtawozielonej (11,12).

Muchomor sromotnikowy należy do klasy podstawczaków (*Basidiomycetes*), czyli grzybów, które wytwarzają zarodniki podstawkowe (9). Zarodniki muchomora sromotnikowego wysypywane są w postaci białej „chmury”. Pojedynczy zarodnik jest bezbarwny i ma kształt owalny z niewielką wypustką, tzw. apikulem. Jego przybliżone wymiary to 8–10×7–9 μm. Zarodniki przenoszone są na maczugowato wydłużonych podstawkach (9,11,12).

W naszych warunkach klimatycznych muchomor sromotnikowy owocuje w okresie od lipca do końca września. Jest gatunkiem występującym w całym kraju, ale nie wszędzie pospolitym. Najczęściej spotykany jest w wilgotnych lasach liściastych i mieszanych, szczególnie dębowych, bukowych i stanowiskach brzozy — z tymi gatunkami drzew żyje w symbiozie (mikoryza).

Można go również spotkać pod samotnymi drzewami liściastymi, natomiast w lasach sosnowych w zasadzie nie występuje (10–12).

Muchomor sromotnikowy często bywa pomyłkowo zbierany przez niedoświadczonych amatorów grzybów. Ze względu na swoje cechy morfologiczne, a szczególnie zielonkawą barwę kapelusza, najczęściej mylony jest z gołąbkim zielonawym (*Russula virescens*) i gąską zieloną (*Tricholoma equestre*). Owocniki o brunatniejszym zabarwieniu mylone są czasem z czubajką kanią (*Macrolepiota procera*), natomiast młode owocniki z pieczarką polną (*Agaricus campestris*) lub pieczarką białawą (*Agaricus arvensis*), chociaż dotyczy to bardziej muchomora jadowitego (*Amanita virosa*) (9,11,15). Dodatkowo, świeże grzyby z rodzaju *Amanita* wydzielają dość przyjemny słodkawy zapach, mają też całkiem przyjemny smak, przez co w trakcie ich spożywania nie można rozpoznać ich toksycznych właściwości. Jedynie suszenie może zdradzić, że nie są to grzyby jadalne, gdyż w trakcie tego procesu wydzielają one nieprzyjemny, intensywny zapach przypominający koci mocz (11).

### TOKSYKOLOGIA AMANITA PHALLOIDES

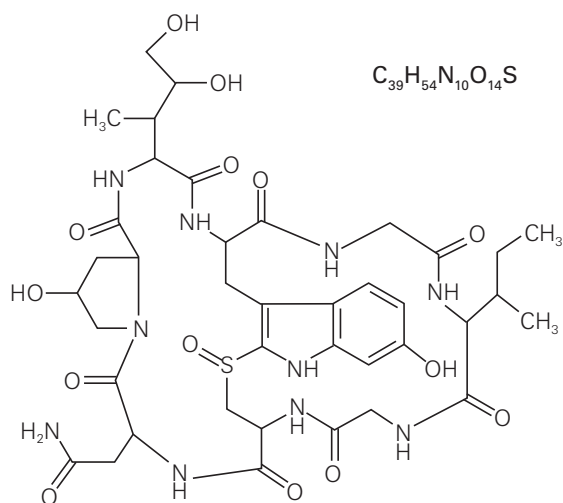
Zidentyfikowano ok. 5000 gatunków grzybów, z czego działanie trujące dla ludzi potwierdzono jedynie u ok. 50–100 gatunków. Wśród 1000 gatunków z rodzaju *Amanita* tylko nieliczne (wg Masa 9 gatunków) zawierają amatoksyny i fallotoksyny (7,16). Amatoksyny poza niektórymi grzybami z rodzaju *Amanita* odkryto również w grzybach z rodzaju *Lepiota*, *Galerina* i *Cortinarius*, jednak dawka toksyny była w nich relatywnie mniejsza niż w muchomorze sromotnikowym (7,13).

Muchomor sromotnikowy (*A. phalloides*) jest najbardziej toksycznym spośród wszystkich znanych gatunków grzybów, przeciętny owocnik tego grzyba o wadze 50 g zawiera dawkę toksyn śmiertelną dla dorosłego człowieka (11). Substancje toksyczne zawarte w muchomorze sromotnikowym to przede wszystkim cyklopeptydy — dicykliczne oktapeptydowe amatoksyny oraz cykliczne heptapeptydowe fallotoksyny (9,13). Obie grupy toksyn obejmują związki rozpuszczalne w wodzie, krystaliczne i bezbarwne, które wykrywalne są po ich wyizolowaniu i rozdzieleniu przy pomocy chromatografii dzięki charakterystycznym reakcjom barwnym, jakie dają z aldehydem cynamonowym: amatoksyny — barwa fioletoworóżowa, fallotoksyny — niebieskofioletowa (9,12).

Fallotoksyny, do których należą falloidyne, falloina, fallacydyne, fallizyna i fallina B (hemolizyna), nie są absorbowane z przewodu pokarmowego, dlatego nie odgrywają bardzo ważnej roli w zatruciach muchomorem sromotnikowym (9). Fallotoksyny są mniej trujące i działają znacznie szybciej niż amatoksyny, a ich temperatura rozkładu wynosi 280–282°C (11). Najsilniejsza z tej grupy falloidyne może uszkadzać nerki oraz błony komórek wątrobowych, wpływając na cykliczne procesy polimeryzacji i depolimeryzacji poprzez stabilizację aktywności F (3,9,16). Stwierdzono, że falloidyne ze względu na swe silne powinowactwo do mikrosomów komórek wątrobowych może mieć związek z takimi procesami patologicznymi zachodzącymi w wątrobie, jak poszerzenie siateczki śródplazmatycznej, obrzmienie mitochondriów czy odkładanie się kropeł tłuszczu prowadzące do stłuszczenia tego narządu (9,12,13). Fallina B jako jedyna ze znanych cyklopeptydów występujących w rodzaju *Amanita* ulega rozkładowi podczas gotowania (12).

Amatoksyny, termostabilne oktapeptydy, stanowią ok. 60% substancji toksycznych zawartych w owocniku muchomora sromotnikowego. Rozpuszczają się w temperaturze 245°C (11). Amatoksyny bardzo szybko wchłaniają się przez przewód pokarmowy i wiążą się z białkami surowicy. Toksyny te utrzymują się w surowicy krwi na ogół do 36 godz. od spożycia porcji grzybowej (5). Mimo swego stosunkowo wolnego działania toksyny z tej grupy są bardzo silne i dawka śmiertelną dla dorosłego człowieka może być już ok. 0,1 mg/kg m.c. (2,10,17). Wśród amatoksyn wyróżniamy m.in.  $\alpha$ -amanitynę,  $\beta$ -amanitynę,  $\gamma$ -amanitynę,  $\delta$ -amanitynę,  $\epsilon$ -amanitynę, amaninę i nietoksyczną amanulinę (9).

Za toksyczność *Amanita phalloides* odpowiada w szczególności  $\alpha$ -amanityna (ryc. 1), której działanie polega na inhibicji polimerazy RNA II, a co za tym idzie na blokowaniu procesu transkrypcji i następowej syntezy białek strukturalnych i enzymów komórkowych, czego konsekwencją jest nekroza (5,6,16,18).  $\alpha$ -Amanityna uszkadza komórki różnych tkanek, a w szczególności jądra hepatocytów, komórki kanalików nerkowych, komórki przewodu pokarmowego oraz limfocyty. Uszkodzenia spowodowane amatoksynami wykryto pośmiertnie także w trzustce, nadnerczach i jądrach męczyzn (13). Ponadto dowiedziono, że  $\alpha$ -amanityna hamuje aktywność enzymu antyoksydacyjnego — katalazy, zwiększając powstawanie wolnych rodników (19,20).



Ryc. 1. Wzór strukturalny i sumaryczny  $\alpha$ -amanityny (16).  
Fig. 1. Structural and empirical formula of  $\alpha$ -amanitin (16).

Geny kodujące  $\alpha$ -amanitynę i fallacydynę to odpowiednio *AMA1* i *PHA1*. Ich obecność zidentyfikowano w tych gatunkach z rodzaju *Amanita*, które syntetyzują wyżej wymienione toksyny. Genów tych nie wykryto w nietrujących gatunkach z tego rodzaju oraz gatunkach wytwarzających inne toksyny. W badaniach Hallen i wsp. dowiedziono, że genom *A. phalloides* zawiera wiele sekwencji odpowiadających sekwencjom genów *AMA1* i *PHA1*. Geny kodujące  $\alpha$ -amanitynę i fallacydynę, występujące w grzybach z rodzaju *Amanita*, mają charakterystyczną budowę — cechuje je obecność dwóch regionów: hiperzmiennego i konserwatywnego (flankującego) (16).

## DIAGNOSTYKA I OBJAWY KLINICZNE ZATRUCIA

Rodzaj i nasilenie objawów zatrucia muchomorem sromotnikowym zależą przede wszystkim od cech indywidualnych pacjenta oraz od ilości spożytych grzybów. Najciężej zatrucie toksynami tego grzyba przechodzą dzieci, u których w ok. 50% przypadków zatrucie kończy się zejściem śmiertelnym (7).

Zatrucie muchomorem sromotnikowym należy do zatruc późnoobjawowych, tak więc pacjenci zgłaszają się do lekarza na ogół po dość długim czasie od spożycia potrawy grzybowej, co zwiększa ryzyko powikłań. Pierwsze objawy zatrucia pojawiają się średnio 8–24 godz. (zwykle 12–14 godz.) od spożycia potrawy grzybowej. Do objawów zatrucia należą: nudności, silne bóle brzucha, bóle głowy, bóle w mięśniach kończyn, ogólne osłabienie, gwałtowne, obfite i nawracające wymioty oraz wodniste biegunki (choleropodobne) prowadzące do

odwodnienia i w konsekwencji do zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej oraz zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej. Dodatkowo dochodzi do zmniejszenia się diurezy, a nawet bezmocz, spadku ciśnienia tętniczego krwi, hipoglikemii, pojawia się też sinica. Pacjent może odczuwać palpacyjną tkiwość w okolicy nadbrzusza, może się także pojawić powiększenie wątroby (4,12,13). Po 1–2 dobach objawy ze strony układu pokarmowego mogą ustąpić i stan zdrowia pacjenta wydaje się ulegać poprawie, lecz poprawa najczęściej jest tylko pozorna i trwa ok. 24–48 godz. (10).

Jeżeli we wczesnych objawach zatrucia grzybami wystąpi gorączka, należy brać pod uwagę jednocześnie zakażenie bakteryjne.

Po upływie doby od zatrucia obserwuje się stopniowy wzrost poziomu biochemicznych wskaźników funkcji wątroby, m.in. transaminaz (AlAT, AspAT) oraz poziomu bilirubiny, co sugeruje postępujące uszkodzenie wątroby. W 3.–4. dobie od spożycia tych trujących grzybów może także dojść do pogorszenia funkcji nerek. Po okresie pozornej poprawy objawy zatrucia powracają, a stan zdrowia pacjenta gwałtownie ulega pogorszeniu. Ponownie pojawić się mogą biegunki i okresowe wymioty, zarówno jedne, jak i drugie mogą być z domieszką krwi. W 4.–5. dobie od spożycia tych grzybów ujawniają się kliniczne cechy niewydolności wątroby wynikające z postępującej martwicy tego narządu. Wątroba może ulec powiększeniu lub gwałtownemu zmniejszeniu (ostry zanik wątroby), narasta także żółtaczka. Dramatycznie wzrasta poziom transaminaz (AlAT, AspAT: 2000–4000 U/l), występuje hiperbilirubinemia (bilirubina: ok. 34–513  $\mu\text{mol/l}$ , a nawet wyższy poziom), wzrasta poziom kreatyniny (1,9–14,8 mg/dl), następuje koagulopatia (wydłużenie czasu protrombinowego do ok. 47 s), hipoglikemia i kwasica metaboliczna (9,12,13).

W bardzo ciężkich przypadkach zatruc dochodzi do piorunującego zapalenia wątroby, a u ok. 15% pacjentów występuje śpiączka wątrobowa, którą poprzedza narastająca senność i apatia lub przeciwnie — silne pobudzenie psychoruchowe. W okresie przedśpiączkowym dochodzi do pogorszenia funkcji ośrodkowego układu nerwowego, pojawiają się zaburzenia świadomości, które nasilają się w czasie.

Śpiączce wątrobowej często towarzyszą zaburzenia termoregulacji (hipertermia), a także zaburzenia krążeniowo-oddechowe. Dodatkowo pojawiająca się niewydolność nerek zdecydowanie obniża rokowania dotyczące stanu zatrutego pacjenta (9,12,21). Generalnie powikłania wywołane zatruciem muchomorem sro-



motnikowym obejmują wiele narządów i układów — poza wątrobą i nerkami są to także trzustka, jelita, jądra męzczyzn, mięsień sercowy, a nawet ośrodkowy układ nerwowy (22). W ciężkich przypadkach zatrucie zgon następuje najczęściej między 6. a 16. dniem od intoksykacji, w wyniku nieodwracalnych zmian wielonarządowych, w szczególności niewydolności wątroby i nerek, oraz groźnych powikłań w postaci skazy krwotocznej i wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (9,23).

Diagnozowanie zatrucia grzybami, o ile jest to możliwe, zaczyna się zwykle od przeprowadzenia szczegółowego wywiadu z pacjentem lub jego rodziną. Najważniejsze informacje, które lekarz/ratownik musi uzyskać to: ile czasu minęło między spożyciem potrawy grzybowej a wystąpieniem pierwszych objawów; czy wszyscy spożywający potrawę grzybową mają dolegliwości; jakie grzyby zbierał pacjent (poprosić o opis wyglądu grzyba); czy potrawa grzybowa była przygotowywana z jednego czy kilku gatunków grzybów; w jaki sposób została przygotowana potrawa grzybowa; oraz jaką ilość potrawy grzybowej spożył pacjent (13). Równocześnie bardzo ważne jest, aby zabezpieczyć (rodzina, zespół ratowniczy) resztki potrawy grzybowej (ewentualnie obierzyny z grzybów lub treść wymiocin pacjenta), która następnie powinna zostać poddana badaniom mikologicznym na obecność zarodników. W warunkach laboratoryjnych badaniom mikologicznym poddaje się wymiociny, zgębnikowaną treść żołądkową, popłuczyny żołądkowe lub ewentualnie kał (13,22).

Jeżeli istnieje podejrzenie, że pacjent zatrul się muchomorem sromotnikowym, należy poddać jego moczu badaniu na obecność amanityny. Badanie moczu można wykonać za pomocą komercyjnych testów radioimmunologicznych — RIA, wykorzystujących jako znacznik amanitynę znakowaną trytem (wykrywanie i oznaczanie łącznej zawartości amanityny w moczu), testu ELISA czy wysokosprawnej chromatografii cieczowej (high performance liquid chromatography — HPLC). Metody te są jednak wiarygodne tylko pod warunkiem, że zostaną wykonane w pierwszych 48 godz. od spożycia grzybów. Amanitynę w ekstraktach z grzybów można oznaczyć również przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej (thin layer chromatography — TLC), a także wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detekcją diodową (high performance liquid chromatography / diode array detector — HPLC-DAD) i innych. Metody te są jednak dość kosztowne (7,13,23).

Vlaskin i wsp. zaproponowali metodę identyfikacji amatoksyn zawartych w grzybach przy użyciu spektroskopii fluorescencyjnej. Opiera się ona na wykorzysta-

niu bromku etydyny, którego widmo fluorescencji przy pH = 8,0 przedstawia się inaczej w obecności amanityny, a inaczej bez niej. Bromek etydyny wykazuje pasmo fluorescencji (maksymalna intensywność fluorescencji) przy  $\lambda = 610$  nm, natomiast po dodaniu  $\alpha$ -amanityny pojawia dodatkowe pasmo przy  $\lambda = 560$  nm. Z kolei dodanie  $\beta$ -amanityny powoduje pojawienie się dodatkowego, charakterystycznego pasma przy  $\lambda = 525$  nm. Obecność nowych fluorescencyjnych pasm tłumaczy można tworzeniem się kompleksów, w których ładunki przenoszone są z amanityny, która jest donorem, na pobudzone cząsteczki bromku etydyny będące akceptorem. Efekt analityczny utrzymuje się przez co najmniej 30 min od rozpoczęcia procedury. Jest to bardzo szybka, czuła i prosta metoda, jednak aby można ją było zastosować w diagnostyce zatrucia, niezbędne są kawałki trujących grzybów, z których przygotowana zostanie próbka do badania (17).

## LECZENIE ZATRUCIA MUCHOMOREM SROMOTNIKOWYM

Leczenie zatrucia amatoksyną nastęrcza trudności ze względu na kilkufazowy obraz kliniczny oraz zgłaszanie się pacjentów do lekarza w różnym czasie, często odległym, od spożycia grzyba. Ponadto nie jest znane specyficzne antidotum i stąd nie ma uznanych standardów terapeutycznych (14).

Nadrzędnym celem leczenia jest niedopuszczenie do rozwoju niewydolności wielonarządowej, w tym niewydolności nerek i wątroby. Działanie terapeutyczne powinno być przede wszystkim nakierowane na usunięcie toksyn z przewodu pokarmowego zanim dojdzie do ich absorpcji do krwi. Jest to możliwe, a zarazem potencjalnie skuteczne, niestety tylko we wczesnej fazie zatrucia. Dalsze działania lecznicze obejmują ochronę komórek wątroby przed toksycznym działaniem amatoksyny, jej usunięcie z krwi i tkanek, wyrównywanie zaburzeń wodno-elektrolitowych i leczenie niewydolności wątroby (18). W terapii wykorzystuje się środki farmakologiczne, pozaustrojowe metody eliminacji trucizn oraz przeszczep wątroby.

Największe znaczenie ma zapobieganie wchłanianiu toksyn z przewodu pokarmowego i ich szybka (pierwsze 36–48 godz.) eliminacja z krążenia (14). Ze względu na niespecyficzny obraz kliniczny pierwszej fazy zatrucia muchomorem sromotnikowym oraz stosunkowo długi czas, jaki upływa od momentu spożycia do wystąpienia objawów, ta faza leczenia ma często ograniczoną wartość. Pewne znaczenie może mieć podawanie

syropu z ipekakuany (substancja niedostępna w Polsce), jako środka wymiotnego, jednakże ta forma terapii jest skuteczna, jeśli zostanie zastosowana w ciągu 30 min od spożycia trujących grzybów (18).

W praktyce w celu usunięcia z przewodu pokarmowego resztek grzyba i niewchłoniętych toksyn stosuje się płukanie żołądka. Może być ono skuteczne u pacjentów, u których czas między spożyciem grzybów a rozpoczęciem leczenia jest krótki. U pacjentów bezobjawowych można rozważyć płukanie jelita grubego, choć nie ma dowodów na skuteczność tego rodzaju postępowania, które jednocześnie może zmniejszać zdolność wiązania amatoksyny przez węgiel aktywowany (24). Podawanie węgla aktywowanego w wysokich dawkach (12,5 mg/kg m.c.), doustnie lub przez sondę żołądkową, jest zalecane w celu uniknięcia reabsorpcji toksyn poprzez zahamowanie ich krążenia jelitowo-wątrobowego i powinno być powtarzane co 3 godz. przez co najmniej 3 dni od spożycia grzybów (7). Duże powinowactwo amatoksyny do węgla aktywowanego, a także do niektórych polimerów we wkładach hemoperfuzyjnych, wyjaśnia opisywaną przez niektórych autorów skuteczność wczesnej hemoperfuzji lub hemodializy w usuwaniu części tych toksyn (18).

W celu wtórnej detoksyfikacji stosuje się wymuszoną diurezę przy użyciu mannitolu i dwuwęglanu sodu, dzięki której można usunąć do 60–80% amanityny zawartej w moczu w ciągu pierwszych 2 godz. (14). Jeśli przez 4–5 dni diureza utrzymuje się na poziomie wystarczającym do nerkowej eliminacji amatoksyny (tj. 100–200 ml/godz.), nie zaleca się przedłużania tej terapii (7). W celu zapobiegania obrzękowi mózgu stosowany jest mannitol (10–20% w dawce 0,25–0,5 g/kg/godz.). Głównym przeciwwskazaniem do zastosowania wymuszonej diurezy jest niewydolność nerek i układu krążenia. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek podawanie mannitolu związane jest z ryzykiem przeciążenia objętościowego, a w takim wypadku konieczne może być wykonanie dializy w celu usunięcia nadmiaru płynu (21,25).

Lekami stosowanymi w profilaktyce i leczeniu encefalopatii, będącej powikłaniem zatrucia muchomorem sromotnikowym, są także leki zmniejszające produkcję i absorpcję amoniaku, takie jak laktuloza (przeciętna dawka 20–30 g podawana 3–4×/dobę) czy antybiotyki, np. neomycyna (4–12 g w 4–6 dawkach podzielonych) (26). Bodi i wsp. na podstawie analizy obejmującej 22 badania dotyczące niewchłaniających dwucukrów (laktuloza, lactitol) i antybiotyków stwierdzili statystycznie wyższą skuteczność tych ostatnich w leczeniu

encefalopatii wątrobowej i obniżaniu stężenia amoniaku we krwi, przy braku pewności, że różnice te mają znaczenie kliniczne (27). Oprócz neomycyny zastosowanie w zapobieganiu encefalopatii wątrobowej znajduje również rifamycyna (1200 mg/dobę w 3 dawkach podzielonych) (28). Uważa się, że jest ona bezpieczną alternatywą terapii niewchłaniającymi dwucukrami i jest co najmniej tak samo skuteczna w obniżaniu stężenia amoniaku we krwi jak neomycyna (29,30).

Lekami powszechnie stosowanymi w zatruciu muchomorem sromotnikowym są benzylopenicylina (penicylina G), silimaryna i N-acetylocysteina. Zarówno mechanizm działania w odniesieniu do intoksykacji amatoksyną, jak i skuteczność antybiotyków  $\beta$ -laktamowych pozostają niejasne. Uważa się, że benzylopenicylina hamuje wychwytywanie amatoksyny przez wątrobę, co zostało udowodnione na modelu zwierzęcym z zastosowaniem jej letalnych dawek (31). Wyniki niektórych badań sugerują istnienie innych wewnątrzkomórkowych mechanizmów działania ochronnego benzylopenicyliny na wątrobę (7). Wykazano bowiem antyproliferacyjne działanie  $\beta$ -laktamów na hodowane komórki eukariotyczne i replikację DNA *in vitro*. U eukariota celem komórkowym  $\beta$ -laktamów jest polimeraza DNA  $\alpha$ , której poziom jest redukowany po traktowaniu tą grupą antybiotyków (32). Podejrzewa się więc, że benzylopenicylina może wpływać ochronnie na komórki poprzez wpływ na replikację DNA eukariotów. Z kolei, jak wspomniano, amatoksyna jest inhibitorem polimerazy RNA II (24).

Zalecane są bardzo wysokie jej dawki (dożylnie: u dorosłych 40 mln j.m./dobę, u dzieci 1 mln j.m./dobę) przez pierwsze 4–5 dni (14). Enjalbert i wsp. w retrospektywnym badaniu obejmującym okres 20 lat stwierdzili, że benzylopenicylinę otrzymywało 86,5% pacjentów zatrutych muchomorem sromotnikowym i jest ona lekiem najczęściej stosowanym w takich przypadkach, zarówno w monoterapii, jak i politerapii (24). Drugim najczęściej stosowanym w przytoczonym badaniu antybiotykiem z grupy  $\beta$ -laktamów był ceftazydym, należący do cefalosporyn trzeciej generacji. Jego zalecana dawka wynosi 4,5 g co 2 godz. dożylnie. W badaniu tym był on stosowany zawsze w połączeniu z silimaryną (24).

Mimo ogólnej zgodności poglądów badaczy co do skuteczności penicyliny G, w literaturze dostępne są również dane, które podważają jej wartość w leczeniu zatrucia muchomorem sromotnikowym. Hydzik i wsp. opisali przebieg jednoczesowego zatrucia muchomorem sromotnikowym czteroosobowej rodziny, w któ-

rej szybkie (2. doba) podanie penicyliny krystalicznej w megadawkach nie uchroniło pacjentów przed rozwojem niewydolności wątroby. W opisywanym przypadku zmarła 1 osoba spośród 2 osób, u których doszło do rozwoju niewydolności wątroby, u 1 osoby konieczny był przeszczep wątroby; u kolejnej po zabiegach dializy albuminowej uzyskano poprawę funkcji wątroby i powrót do zdrowia, a 1 osoba ze względu na stabilny przebieg choroby nie kwalifikowała się do dializy albuminowej (6).

Spośród leków o działaniu hepatoprotekcyjnym najczęściej wymieniana jest silimaryna (stanowiąca kompleks flawonolignanów zawierający trzy izomery: silibininę, silikrystynę i silidianinę), którego mechanizm działania ma polegać na aktywacji DNA-zależnej polimerazy RNA I i zwiększaniu syntezy rybosomalnego RNA w jądrze hepatocytów (33). Silibinina hamuje wiązanie falloidyny i  $\alpha$ -amanityny przez komórki wątroby oraz współzawodniczy kompetycyjnie z amatoksyną w transporcie przez błonowy, co skutkuje zahamowaniem wnikania amanityny do wnętrza hepatocytów (18). W wyniku tego dochodzi do hamowania wychwytu zwrotnego amatoksyny przez hepatocyty i zaburzenia jej krążenia jelitowo-wątrobowego.

Silimaryna ma również właściwości antyoksydacyjne, działając jako zmiatacz wolnych rodników tlenowych (34,35). Wykazano, że silimaryna zwiększa aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) w limfocytach i erytrocytach. Ponadto, jako lek zwiększa stężenie glutationu i peroksydazy glutationowej w surowicy krwi (36,37). Stwierdzono, że silimaryna podana w ciągu 60 godz. od spożycia pokarmu zawierającego trujące grzyby hamuje wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej i poprawia inne parametry funkcji wątroby (24). Zalecane dawki silibiny wnoszą 5 mg/kg w bolusie, a następnie we wlewie dożylnym 20 mg/kg/godz. lub 1400 mg/dobę przez 3–4 dni (38). Alternatywę stanowi silimaryna podawana doustnie (24). Warto zauważyć, że w przypadku zarówno benzylopenicyliny, jak i silibiny, choć są one najczęściej stosowanymi lekami w zatruciu muchomorem sromotnikowym, takie wskazanie nie jest zatwierdzone przez FDA (US Food and Drug Administration) (31).

W leczeniu farmakologicznym zatrucia muchomorem sromotnikowym zastosowanie znajduje również N-acetylocysteina, powszechnie używana w przypadkach przedawkowania paracetamolu. Stwierdzono bowiem zmniejszenie stężenia glutationu w hepatocytach zwierząt doświadczalnych, które otrzymywały wyciąg z grzybów z rodzaju *Amanita*, podobnie jak to ma miej-

sce w zatruciu paracetamolem, jednak inne badania nie potwierdziły tych obserwacji (38). Mimo rozbieżnych wyników badań stosowanie N-acetylocysteiny w przypadku zatrucia amatoksyną jest zalecane, a na podstawie badań retrospektywnych większość autorów uznaje silimarynę i N-acetylocysteinę za leki pierwszego rzutu (7,24). Jednocześnie zdaniem niektórych autorów dołączenie benzylopenicyliny do silimaryny zwiększa skuteczność leczenia w porównaniu ze stosowaniem tej drugiej w monoterapii (31). Podejmowano także próby stosowania leków o działaniu antyoksydacyjnym, kwasu liponowego czy steroidów. Ich skuteczność w zatruciach muchomorem sromotnikowym nie została jednak potwierdzona (24).

Giannini i wsp. w retrospektywnym badaniu osób, które były hospitalizowane w latach 1988–2002 z powodu zatrucia muchomorem sromotnikowym, oceniali skuteczność zastosowanej terapii. Wszyscy pacjenci byli leczeni według tego samego protokołu, tj.:

- byli poddani intensywnej terapii wspomagającej, ukierunkowanej na wyrównywanie zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej oraz gospodarki wodnej, elektrolitowej i węglowodanowej;
- wyrównywano u nich zaburzenia krzepnięcia — stosowano osocze świeże, mrożone wraz z dożylnym podaniem witaminy K<sub>1</sub> (20–40 mg/dobę) u pacjentów z PTA < 66% (INR > 2,1);
- doustnie podano węgiel aktywowany (20–40 mg co 4 godz.) przynajmniej przez okres 3 dni po spożyciu grzybów;
- podano krystaloidy (1 l/10 kg/dobę) i 18% mannitol (0,25–0,5 g/kg/godz.) w celu uzyskania umiarkowanego nasilonej diurezy (200 ml/godz.) przez 2 dni po spożyciu;
- dożylnie podano deksametazon (8–16 mg/dobę);
- dożylnie podano glutation (4,8 g/dobę) w 2 dawkach podzielonych;
- stosowano ciągły wlew dożylny Na/K penicyliny G w dużych dawkach (1 000 000 IU/kg pierwszego dnia, potem 500 000 IU/kg przez kolejne 2 dni).

Ponadto wszyscy pacjenci zgłaszający nudności lub wymioty otrzymywali metoklopramid (10 mg, 3 razy na dobę, w zależności od stanu klinicznego). Spośród 111 zatrutych pacjentów w trakcie hospitalizacji zmarły jedynie 2 osoby. Tak wysoki odsetek przeżycia autorzy wiążą z szybką hospitalizacją i natychmiastowym włączeniem leczenia (pacjenci w większości trafili do szpitala w ciągu ok. 38 godz. od spożycia grzybów). U 2 starszych pacjentów, którzy zmarli, czas, jaki upłynął od spożycia grzybów do hospitalizacji, był zde-

cydowanie dłuższy (ok. 60 godz.). Ponadto pacjenci ci mieli znacząco gorsze parametry biochemiczne uszkodzenia wątroby (utrzymujące się długo podwyższone poziomy aminotransferaz i bilirubiny w surowicy oraz obniżoną aktywność protrombiny — PTA). Według tych autorów właśnie parametry laboratoryjne, tj. poziom aminotransferaz i PTA, są najbardziej przydatnymi wskaźnikami prognostycznymi. Także wysokie stężenia bilirubiny w surowicy mogą wskazywać na istotne uszkodzenia wątroby. Z parametrów klinicznych autorzy zwracają uwagę na zmiany PSS (wskaźnik ciężkości zatrucia — poisoning severity score) (25).

Zatrucie muchomorem sromotnikowym powoduje ciężkie koagulopatie, w związku z czym konieczne jest jednocześnie zwalczanie zaburzeń hemostazy, poprzez stosowanie osocza świeżego, mrożonego i witaminy K podawanej dożylnie oraz intensywne wyrównywanie zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej wywołanej utratą płynów przez przewód pokarmowy (14).

Oprócz leczenia farmakologicznego zatrucia muchomorem sromotnikowym podejmowane są także próby terapii z wykorzystaniem pozaustrojowych technik eliminacji trucizn. Mają one na celu usunięcie z krwi niezwiązanej z wątrobą amatoksyny lub leczenie wspomagające niewydolności wątroby i/lub nerek. Niezadowalająca skuteczność hemodializy, hemoperfuzji, plazmaferezy czy całkowitego wymiennego przetaczania krwi wynika z późnego wystąpienia pierwszych objawów i szybkiego wiązania amatoksyny z hepatocytami (2). Wykazano, że hemoperfuzja czy hemodializa są skuteczne jedynie wtedy, kiedy są zastosowane w czasie 24 godz. od zatrucia (39). Plazmafereza jako alternatywa hemoperfuzji jest zalecana u pacjentów, u których objawy zatrucia wystąpiły późno (14).

Ostatnio duże nadzieje wiąże się dializą albuminową opartą na MARS (Molecular Adsorbents Recirculating System). Jest to zmodyfikowana dializa, w której dzięki wykorzystaniu specjalnej błony usuwane są zarówno substancje rozpuszczone we krwi, jak i te silnie połączone z albuminami. Jej mechanizm jest podobny do procesów, które zachodzą poprzez błonę komórki wątrobowej. Specjalna polisulfonowa, wysokoprzepuszczalna błona MARS w sposób ciągły wchłania lipofilne, związane z białkami toksyny znajdujące się we krwi. W ten sposób są one usuwane przez selektywne adsorbenty cząsteczkowe (dializat albuminowy), przenikając na drugą stronę błony. Dializat albuminowy jest stale regenerowany poprzez przepływ przez kolumnę wymienników anionowych, węgiel aktywowa-

ny i niskoprzepływowy dializer. Podobnie jak w konwencjonalnej hemodializie także małowcząsteczkowe i rozpuszczalne w wodzie substancje są usuwane przez błonę MARS. Proces ten umożliwia usuwanie zarówno toksyn związanych z albuminami (niewydolność wątroby), jak i tych rozpuszczonych w wodzie (niewydolność nerek).

Zaletę metody MARS (w przeciwieństwie do hemoperfuzji z użyciem węgla aktywowanego) stanowi brak bezpośredniego kontaktu krwi pacjenta i adsorbentów. Metoda ta jest skuteczna w usuwaniu takich związków, jak bilirubina, kwasy żółciowe, aminokwasy aromatyczne, kwasy tłuszczowe (oprócz długołańcuchowych), amoniak, kreatynina, mocznik i innych (8). Dodatkową zaletą dializy albuminowej MARS jest więc równoczesne wyrównywanie zaburzeń wodno-elektrolitowych i metabolicznych (39). Metoda ta jest wykorzystywana jako „pomostowanie” pacjenta do czasu regeneracji funkcji wątroby.

U pacjentów, u których w wyniku rozwoju piorunującej niewydolności wątroby zachodzi konieczność jej transplantacji, dializa albuminowa MARS może stanowić „pomostowanie” do czasu przeprowadzenia tego zabiegu (6). Shi i wsp. opisali przypadek 15-letniej dziewczynki hospitalizowanej z powodu zatrucia muchomorem sromotnikowym. U pacjentki rozpoznano piorunującą niewydolność wątroby i zakwalifikowano ją do pilnej transplantacji wątroby, wykonując jednocześnie dializę albuminową MARS połączoną z hemodializą. Po około 2 dobach od zabiegów połączonych z typową terapią farmakologiczną wspomagającą funkcje wątroby uzyskano znaczącą poprawę parametrów biochemicznych i poprawę stanu neurologicznego, a w efekcie pełny powrót do zdrowia, bez konieczności przeprowadzania przeszczepu wątroby. Dwóch członków rodziny tej dziewczynki, którzy byli poddani konwencjonalnej terapii, zmarło (39).

Także Rubik i wsp. opisali przypadek 11-letniego chłopca, u którego rozpoznano piorunującą niewydolność wątroby i śpiączkę wątrobową na tle zatrucia amatoksyną. Zastosowanie typowego leczenia farmakologicznego oraz trzech zabiegów dializy albuminowej MARS pozwoliło uniknąć przeszczepu wątroby i doprowadziło do pełnego wyzdrowienia pacjenta (8). Sein Anand i wsp. oceniali skuteczność dializy albuminowej MARS na przykładzie 14 pacjentów. Dziewięć osób zostało wstępnie zakwalifikowanych do przeszczepu wątroby, z czego u 5 pacjentów po zastosowaniu MARS poprawa stanu klinicznego umożliwiła rezygnację z tego zabiegu. U 1 pacjentki wykonano transplantację



wątroby, 3 osoby zmarły. Na podstawie wyników autorzy stwierdzili, że wpływ na efekt dializy albuminowej miał wiek pacjentów oraz stężenie bilirubiny i INR. Przeżyły osoby młodsze z niższymi poziomami bilirubiny i INR (3).

Wśród badaczy przeważa opinia, że dializa albuminowa MARS jest najskuteczniejsza, jeśli zostanie przeprowadzona do 48 godz. od chwili zatrucia amanityną (40). Istnieją jednak doniesienia literaturowe na temat jej skuteczności niezależnie od czasu, jaki upłynął od spożycia muchomora sromotnikowego (41). Potwierdzają to również wyniki cytowanego powyżej badania Sein Anand i wsp., w którym u wszystkich pacjentów przeprowadzono zabieg dializy albuminowej MARS po upływie 48 godz. od zatrucia (3).

Do technik pozaustrojowej eliminacji trucizn wykorzystywanych w leczeniu zatrucia grzybami należy również wprowadzona w 1999 roku FAPS (fractionated plasma separation and absorption). W metodzie tej albuminy z krwi są filtrowane przez polisulfonową błonę filtracyjną do obwodu wtórnego. W nim bogate w albuminy osocze jest przepuszczane przez kolumny wymienników anionowych, na których zachodzi bezpośrednia absorpcja toksyn. Połączenie FAPS z następczą konwencjonalną hemodializą, mające na celu usunięcie z krwi rozpuszczalnych w wodzie toksyn, doprowadziło do rozwoju metody zwanej systemem „Prometheus” (42).

Badania *in vitro* wykazały, że Prometheus skutecznie zmniejsza stężenie bilirubiny, kwasów żółciowych i aromatycznych aminokwasów, nie wpływając na stężenie fibrynogenu (43). Evenepoel i wsp. w badaniu obejmującym 18 pacjentów z niewydolnością wątroby wykazali większą skuteczność systemu Prometheus niż MARS w obniżaniu stężenia całkowitej i związanej bilirubiny oraz kwasów żółciowych (44). W innym badaniu Rifai i wsp., wykorzystując system Prometheus u 10 pacjentów z zespołem wątrobowo-nerkowym, stwierdzili zmniejszenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy oraz poprawę pH krwi. Mimo korzystnego wpływu na biochemiczne parametry krwi, nie udowodniono, że zmniejsza ona śmiertelność (45).

Podobnie jak MARS system Prometheus próbuje się wykorzystać jako leczenie „pomostowe”. W badaniu Skwarka i wsp. u 13 pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby wykonano dializę albuminową Prometheus, z czego u 7 pacjentów stanowiła ona pomostowanie do przeszczepu wątroby. Jedynie 3 z nich przeżyło 6 miesięcy. Konieczne są dalsze badania określające wartość tej metody terapii (46).

Mimo opisywanych przypadków skutecznego leczenia farmakologicznego oraz coraz bardziej obiecujących wyników technik pozaustrojowej eliminacji trucizn, zwłaszcza dializy albuminowej MARS, nadal dla części pacjentów jedyną szansę przeżycia wobec rozwoju ostrej niewydolności wątroby stanowi jej przeszczep. Największym problemem związanym z transplantacją wątroby, oprócz odpowiednio szybkiego uzyskania dawcy, jest właściwy czas kwalifikacji do tego zabiegu. Nie ma powszechnie akceptowanych kryteriów do tego zabiegu, zwłaszcza w przypadku niewydolności wątroby na tle zatrucia muchomorem sromotnikowym. Najczęściej wykorzystuje się kryteria londyńskie (według skali King's College — KCH), które uwzględniają różne parametry w zależności od przyczyny ostrej niewydolności wątroby (spowodowanej zatruciem paracetamolem lub inną przyczyną). Te ostatnie obejmują czas protrombinowy > 100 s (INR > 6,5) niezależnie od stopnia encefalopatii lub 3 z następujących parametrów: wiek < 10. lub > 40. roku życia; przyczyna nieznana, polekowa lub seronegatywne wirusowe zapalenie wątroby; czas protrombinowy > 50 s (INR > 3,5); bilirubina > 300 mmol/l (17,6 mg/dl); czas trwania żółtaczki do wystąpienia encefalopatii > 7 dni (7,21).

Ganzert i wsp. w oparciu o wyniki retrospektywnego badania obejmującego 198 pacjentów stwierdzili, że zastosowanie kryteriów KCH (dla zatruc innych niż paracetamolem) w przypadku zatruc muchomorem sromotnikowym jest ograniczone (47). Po pierwsze, wynika to z częstego nieuwzględniania amatoksyny jako przyczyny zatrucia. Po drugie, autorzy wykazali niską specyficzność parametru wiekowego (36%) oraz małą czułość „czasu trwania żółtaczki > 7 dni do wystąpienia encefalopatii” jako parametru, co tłumaczyli krótkim okresem, jaki upływa od chwili spożycia grzybów do zgonu — aż u 83% pacjentów zgon wystąpił do 9. dnia od zatrucia amatoksyną. Podobnie poziom bilirubiny nie jest według Ganzerta i wsp. dobrym wskaźnikiem prognostycznym (bilirubina nie mogła osiągnąć wysokich poziomów w krótkim czasie, jaki upłynął do chwili zgonu pacjentów).

Autorzy podważają również wartość prognostyczną oznaczanego czasu protrombinowego. Zwracają jednocześnie uwagę na większą wartość diagnostyczną stężenia kreatyniny w surowicy krwi w porównaniu ze stężeniem bilirubiny. Największa wartość prognostyczna jest przez tych autorów przypisywana łącznej ocenie wskaźnika protrombinowego i stężenia kreatyniny (między 3. a 10. dniem od spożycia grzybów) (47). Z innych kryteriów do transplantacji wątroby wymienia się

również kryteria Clichy, oparte na ocenie czynnika V i wieku (7). Zgodnie z nimi czynnikami kwalifikującymi do transplantacji wątroby u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby są: obecność wątrobowej encefalopatii oraz poziom czynnika V < 20% u pacjentów < 30 roku życia lub < 30% u pacjentów ≥ 30 roku życia (48).

Escudie i wsp. w badaniu retrospektywnym porównywali skuteczność powyższych kryteriów w selekcji pacjentów do transplantacji wątroby i stwierdzili przewagę kryteriów KCH dla przyczyn innych niż paracetamol nad pozostałymi, tj. kryteriami KCH dla paracetamolu, kryteriami Ganzerta i Clichy. Autorzy zwracają uwagę, że ani encefalopatia, ani istotne podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy nie powinny stanowić bezwzględnego wskazania do pilnego przeszczepu wątroby. Z kolei zmniejszenie wartości wskaźnika protrombinowego poniżej 10% normy (INR > 6), powyżej 4 dni od spożycia trujących grzybów stanowi takie wskazanie. Ponadto autorzy zwrócili uwagę, że krótki okres czasu (< 8 godz.) między spożyciem muchomora a wystąpieniem biegunki jest objawem pozwalającym na identyfikację pacjentów wysokiego ryzyka rozwoju niewydolności wątroby. Według autorów również płęć żeńska stanowi grupę zwiększonego ryzyka (49).

Mimo postępu w leczeniu ostrej niewydolności wątroby na tle zatrucia muchomorem sromotnikowym, śmiertelność w tej grupie pacjentów jest nadal wysoka i wynosi 20–30% u dorosłych oraz przekracza 50% u dzieci (2). Z tego powodu ważnym czynnikiem decydującym o powodzeniu leczenia jest jego szybkie wdrożenie (najpóźniej w ciągu 36 godz. od spożycia grzybów) i dokładne monitorowanie parametrów biochemicznych, umożliwiające odpowiednio szybką kwalifikację do przeszczepu wątroby z możliwością zastosowania MARS w okresie oczekiwania na zabieg (25). W środowisku medycznym panuje pełna zgoda, że nawet najmniejsze podejrzenie zatrucia muchomorem sromotnikowym powinno stanowić wskazanie do skierowania pacjenta do ośrodka specjalistycznego.

## PIŚMIENNICTWO

- Kotwica M., Czerczak S.: Acute poisonings registered since 1970: trends and characteristics. Analysis of the files collected in the National Poison Information Centre, Łódź, Poland. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 2007;20(1):38–43. DOI: 10.2478/v10001-007-0010-8
- Pawłowska J., Pawlak J., Kamiński A., Hevelke P., Janowska I., Teisseyre M. i wsp.: Zatrucie muchomorem sromotnikowym jako wskazanie do transplantacji wątroby u trzech członków rodziny. *Wiad. Lek.* 2006; 59(1–2):131–134
- Sein Anand J., Chodorowski Z., Wiśniewski M., Waldman W.: Ocena skuteczności albuminowej dializy wątroby — MARS w terapii zatruc muchomorem sromotnikowym. *Przegl. Lek.* 2007;64:4–5
- Kaufmann P.: Pilzvergiftungen: Toxidrome, diagnose und therapie. *Wien. Med. Wochenschr.* 2007;158(19–20): 493–502. DOI: 10.1007/s10354-007-0465-z
- Magdalan J.: Wpływ leczenia daktynomycyną na przebieg zatrucia  $\alpha$ -amanityną wywołanego doświadczalnie u myszy i szczurów. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2003;12(5):601–606
- Hydzik P., Gawlikowski T., Ciszowski K., Kwella N., Sein Anand J., Wójcicki M. i wsp.: Dializa albuminowa wątroby (MARS) — leczenie z wyboru w ciężkim zatruciu muchomorem sromotnikowym. *Przegl. Lek.* 2005;62:475–479
- Mas A.: Mushrooms, amatoxins and the liver. *J. Hepatol.* 2005;42:166–169. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.12.003
- Rubik J., Pietraszek-Jezińska E., Kamiński A., Skarżyńska A., Józwiak S., Pawłowska J. i wsp.: Successful treatment of a child with fulminant liver failure and coma caused by *Amanita phalloides* intoxication with albumin dialysis without liver transplantation. *Pediatr. Transplant.* 2004;8:295–300
- Bonnet M.S., Basson P.W.: The toxicology of *Amanita phalloides*. *Homeopathy* 2002;91:249–254
- Křenová M., Pelclová D., Navrátil T.: Survey of *Amanita phalloides* poisoning: clinical findings and follow-up evaluation. *Hum. Exp. Toxicol.* 2007;26:955–961
- Klawitter M.: Diagnostyka mikologiczna zatruc grzybami. Wydawnictwo Śląsk, Katowice 2005
- Henneberg M., Klawitter M., Kozłowski J., Marciniak J., Skrzydlewska E.: Zatrucia roślinami wyższymi i grzybami. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1984
- Berger K.J., Guss D.A.: Mycotoxins Revisited: Part I. *J. Emerg. Med.* 2005;28:56–62. DOI: 10.1016/j.jemermed.2004.08.013
- Özçay F., Baskin E., Özdemir N., Karakayali H., Emiroglu R., Haberal M.: Fulminant liver failure secondary to mushroom poisoning in children: Importance of early referral to a liver transplantation unit. *Pediatr. Transplant.* 2006;10:259–265. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2005.00452.x
- Lohmeyer T.R., Künkele U.: Pilze bestimmen und sammeln. Parragon Books, Bath 2006
- Hallen H.E., Luo H., Scott-Craig J.S., Walton J.D.: Gene family encoding the major toxins of lethal *Amanita* mushrooms. *PNAS* 2007;104:19097–19101. DOI: 10.1073/pnas.0707340104

17. Vlaskin D.N., Gainullina E.T., Klyuster O.V., Rybal'chenko I.V., Ryzhikow S.B., Taranchenko V.F.: Express method for detection of *Amanita Phalloides* amanitine toxins. *Biull. Eksp. Biol. Med.* 2006;141:119–120
18. Broussard C.N., Aggarwal A., Lacey S.R., Post A.B., Gramlich T., Henderson M. i wsp.: Mushroom poisoning — from diarrhea to liver transplantation. *Am. J. Gastroenterol.* 2001;96(11):3195–3198
19. Zheleva A., Tolekova A., Zhelev M., Uzunova V., Platikanova M., Gadzheva V.: Free radical reactions might contribute to severe alpha amanitin hepatotoxicity — A hypothesis. *Med. Hypotheses* 2007;69:361–367. DOI: 10.1016/j.mehy.2006.10.066
20. Magdalan J., Chlebda E., Kwiatkowska J.: Rat liver catalase protection from  $\alpha$ -amanitin in extracorporeal liver perfusion. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2008;17(3):269–273
21. Polson J., Lee W.: AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41:1179–1197
22. Ciećkiewicz J.: Zatrucie grzybami. *Med. Prakt.* 2008;9:110–113
23. Kała M.: Badania toksykologiczno-chemiczne w zatruciach grzybami. *Badanie Diagn.* 2003;9(5):36–39
24. Enjalbert F., Rapior S., Nougouier-Soule J., Guillon S., Amouroux N., Cabot C.: Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2002;40:715–757
25. Giannini L., Vannacci A., Missanelli A., Mastroianni R., Mannaioni F., Moroni F. i wsp.: Amatoxin poisoning: A 15-year retrospective analysis and follow-up evaluation of 105 patients. *Clin. Toxicol. Liver* 2002;22(Supl. 2):78–80. DOI: 10.1080/15563650701365834
26. Conn H.O., Leevy C.M., Vlahcevic Z.R., Rodgers J.B., Maddrey W.C., Seeff L. i wsp.: Comparison lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977;72:573–583
27. Als-Nilen B., Gluud L.L., Gluud C.: Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systemic review of randomized trials. *Br. Med. J.* 2004;328:1046. DOI: 10.1136/bmj.38048.506134.EE
28. Ojetti V., Lauritano E.C., Barbaro F., Migneco A., Ainoara M.E., Fontana L. i wsp.: Rifaximin pharmacology and clinical implications. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2009;5:675–682
29. Mas A., Rodés J., Sunyer L., Rodrigo L., Planas R., Vargas V. i wsp.: Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. *Hepatology* 2003;38(2):527–528
30. Pedretti G., Calzetti C., Missale G., Fiaccadori F.: Rifaximin versus neomycin on hyperammonemia in chronic portal systemic encephalopathy of cirrhotics. A double-blind, randomized trial. *Ital. J. Gastroenterol.* 1991;23(4):175–178
31. Unverir P., Soner C.B., Dedeoglu E., Karcioğlu O., Boztok K., Tuncok Y.: Renal and hepatic injury with elevated cardiac enzymes in *Amanita phalloides* poisoning: a case report. *Hum. Exp. Toxicol.* 2007;26:757–761. DOI: 10.1177/0960327107083972
32. Neftel K.A., Hübscher U.: Effects of  $\beta$ -lactam antibiotics on proliferating eucaryotic cells. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1987;30(11):1657–1661
33. Marquardt K.: Mushrooms, amatoxin-type. W: Olson K.R. [red.]. *Poisoning and drug overdose*. Appleton & Lange, San Francisco (Kalifornia, USA) 2004, ss. 273–275
34. Saller R., Meier R., Brignoli R.: The use of silymarin in the treatment of liver diseases. *Drugs* 2001;61(14):2035–2063
35. Fehér J., Lengyel G.: Silymarin in the treatment of chronic liver diseases: past and future. *Orv. Hétl.* 2008;149(51):2413–2418
36. Fehér J., Lengyel G., Blázovics A.: Oxidative stress in the liver and biliary tract diseases. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1998;228:38–46
37. Wellington K., Jarvis B.: Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *BioDrugs* 2001;15(7):465–489
38. Karlson-Stiber C., Persson H.: Cytotoxic fungi — an overview. *Toxicon* 2003;42:339–349
39. Shi Y., Chen S., Zhang L., Yang X., Wang Z., Wang M.: MARS: optimistic therapy method in fulminant hepatic failure secondary to cytotoxic mushroom poisoning — a case report. *Liver* 2002;22(Supl. 2):78–80
40. Hopf U.: Der betagte Patient mit fortgeschrittene hepatothie. *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* 2005;94(18):743–750
41. Lionte C., Şorodoc L., Simionescu V.: Successful treatment of an adult with *Amanita phalloides* — induced fulminant liver failure with Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS). *Rom. J. Gastroenterol.* 2005;14(3):267–271
42. Rifai K., Ernst T., Kretschmer U., Bahr M., Schneider A., Hafer C. i wsp.: Prometheus — a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J. Hepatol.* 2003;39:984–990
43. Karvellas C.J., Gibney N., Kutsogiannidis D., Wendon J., Bain V.G.: Bench-to bedside review: Current evidence for extracorporeal albumin dialysis systems in liver failure. *Crit. Care* 2007;11(3):215. DOI: 10.1186/cc5922

44. Evenepoel P., Laleman W., Wilmer A., Claes K., Kuypers D., Bammens B.: Prometheus versus molecular adsorbents recirculating system: comparison of efficiency in two different liver detoxification devices. *Artif. Organs* 2006;30(4):276–284
45. Rifai K., Ernst T., Kretschmer U., Hafer C., Haller H., Manns M.P.: The Prometheus® Device for Extracorporeal Support of Combined Liver and Renal Failure. *Blood Purif.* 2005;23(4):298–302. DOI: 10.1159/000086552
46. Skwarek A., Grodzicki M., Nyckowski P., Kotulski M., Zieniewicz K., Michalowicz B. i wsp.: The use Prometheus FPSA system in the treatment of acute liver failure: preliminary results. *Transplant. Proc.* 2006;38:209–211
47. Ganzert M., Felgenhauer N., Zilker T.: Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. *J. Hepatol.* 2005;42:202–209. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.10.023
48. Renner E.L.: How to decide when to list a patient with acute liver failure for liver transplantation? Clichy or King's College criteria, or something else? *J. Hepatol.* 2007;46:553–582. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.01.016
49. Escudié L., Francoz C., Vinel J.P., Moucari R., Cournot M., Paradis V.: Amanita phalloides poisoning: Reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. *J. Hepatol.* 2007;46:466–473. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.10.013