

# Zatrucie *Amanita phalloides* i leczenie sylibininą na Terytorium Stołecznym Australii i Nowej Południowej Walii

*(Amanita phalloides poisoning and treatment with silibinin  
in the Australian Capital Territory and New South Wales)*

by

**Darren M. Roberts, Michael J. Hall, Morna M. Falkland, Simone I. Strasser,  
Nick A. Buckley**

MJA 198 (1) - 21 January 2013

*Received 26 Jul 2012, accepted 3 Dec 2012.*

original source: [https://www.mja.com.au/system/files/issues/198\\_01\\_210113/rob11180\\_fm.pdf](https://www.mja.com.au/system/files/issues/198_01_210113/rob11180_fm.pdf)

backup source: [http://www.psilosophy.info/resources/rob11180\\_fm.pdf](http://www.psilosophy.info/resources/rob11180_fm.pdf)

[ tłumaczenie: cjuchu ]

**Darren M. Roberts**, dr n. med., FRACP, Wykładowca Toksykologii Klinicznej<sup>1</sup>  
**Michael J. Hall**, FACEM, Dyrektor kliniczny, Department of Emergency Medicine<sup>2</sup>  
**Morna M. Falkland**, lic. farm. Starszy Farmaceuta, Medicines Information Centre<sup>2</sup>  
**Simone I. Strasser**, lek. med. FRACP, Kliniczny Docent i Hepatolog<sup>3</sup>  
**Nick A. Buckley**, lek. med. FRACP, Toksykolog Kliniczny<sup>1</sup>, oraz Profesor<sup>4</sup>

1. New South Wales Poisons Information Centre, Children's Hospital at Westmead, Sydney, NSW.
2. Canberra Hospital, Canberra, ACT
3. Australian National Liver Transplantation Unit, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, NSW
4. Professorial Medicine Unit, Prince of Wales Hospital, University of New South Wales, Sydney, NSW.

1darren1@gmail.com

MJA 2013; 198: 43-47 doi: 10.5694/mja12.11180

## Spis Treści:

### Streszczenie

Cele  
Projekt, oprawa i pacjenci  
Główne mierniki rezultatu  
Wyniki  
Wnioski

### Metody

Zatwierdzenie etyczne

### Wyniki

### Omówienie

### Odnośniki

# Streszczenie

## Cele

Sprawozdanie częstotliwości i klinicznych wyników zatruc *Amanita phalloides* na Terytorium Stołecznym Australii (ACT - Australian Capital Territory) i Nowej Południowej Walii, oraz stosowanych kuracji (wliczając sylibininę).

## Projekt, oprawa i pacjenci

Retrospektywne serie przypadków pacjentów przyjętych do szpitali publicznych w Canberra i Sydney z podejrzeniem zatrucia *A. phalloides* między 1999 a 2012 (zidentyfikowane z dokumentacji szpitalnej i telefonów do Centrum Informacji Toksykologicznej Nowej Południowej Walii).

## Główne mierniki rezultatu

Częstotliwość zatruc i wyniki kliniczne.

## Wyniki

Przedstawiono dwunastu pacjentów z historią sugerującą zatrucie *A. phalloides*, 10 z prawdopodobnym zatruciem oraz dwóch z możliwym zatruciem. Ośmiu tych z prawdopodobnym zatruciem wykazało istotną hepatotoksyczność a czterech zmarło. Sylibinina została podana dziewięciu tym z prawdopodobnym zatruciem (inne przedstawiono przed 2005). Utrzymywanie dostaw sylibiny stało się wyzwaniem podczas dwóch grup zatruc. Ośmiu pacjentów z prawdopodobnym zatruciem nie było długoterminowymi mieszkańcami ACT, a sześciu było imigrantami z Azji.

## Wnioski

Wskaźnik umieralności z powodu zatrucia *A. phalloides* w tej serii przypadków był wysoki pomimo leczenia zgodnie z obecnymi standardami, wliczając stosowanie sylibiny, a częstotliwość hepatotoksyczności była ponad dwukrotnie wyższa niż dla poprzedniej dekady. Wymagane są stałe kampanie zdrowia publicznego.

*Amanita phalloides* ("muchomor sromotnikowy") jest cyklopeptydową odmianą grzyba, który jest odpowiedzialny za ponad 90% zgonów związanych z grzybami; jeden kapelusz grzyba może spowodować piorunującą niewydolność wątroby i śmierć u dorosłego<sup>1</sup>. Większość sprawozdanych zatruc *A. phalloides* następuje w Europie. W Australii, większość następuje w Canberra gdyż *A. phalloides* rośnie na Terytorium Stołecznym Australii, zwłaszcza w starszych przedmieściach Canberry (którym przypisuje się importowane dęby). Przypadki były również odnotowywane w Victorii. Latem i jesienią ("pora grzybowa") powszechne są w ACT kampanie zdrowia publicznego.

Amatoksyna jest najsilniejszą hepatotoksyną w grzybach cyklopeptydowych; nieodwracalnie wiąże się z polimerazą RNA II, powodując martwicę wątroby<sup>1</sup>. Cechy kliniczne zatrucia *A. phalloides* są dobrze opisane (Ramka 1). Najnowszy raport zatruc *A. phalloides* w Australii pochodzi z ACT z okresu ponad 10 lat temu, opisując siedem zatruc, które wystąpiły między 1988 a 1998<sup>5</sup>. Od tego czasu, chemicznie zmodyfikowana pochodna sylibiny (sylibinina-C-2',3-bursztynian diwodoru, sól disodowa [Legalon SIL, Madaus], zwana dalej sylibininą) - rzekome antidotum na zatrucie *A. phalloides*, pochodzące z *Ostropestu plamistego* *Silybum*

*marianum* - zaopatrywało szpitale w ACT. W 2005, Szpital Canberra zaimportował sylibinę na użytek jako antidotum poprzez Specjalny System Dostępu Administracji Towarów Terapeutycznych, ponieważ w Australii nie jest ona zarejestrowana do użytku. Zakupiono wystarczający zapas do leczenia jednego pacjenta przez co najmniej 96 godzin w dawce 20 mg/kg/24 godziny, podawanych w 6-godzinnych dawkach. Podjęto taką decyzję (pomimo braku dobrej jakości dowodów na skuteczność), ponieważ nie było w Australii zaakceptowanej metody leczenia, istniał możliwy mechanizm działania i pewne dowody potwierdzające z badań na zwierzętach, a sylibinina jest uważana za standard opieki w Europie. W 2010, poziom zapasu sylibininy w Szpitalu Canberry został zwiększony, tak że był wystarczający do leczenia dwóch pacjentów, a w Sydney przechowywał ją również, Królewski Szpital Księcia Alfreda.

Przejrzymy tu przypadki zatrucia *A. phalloides*, które wystąpiły w ACT i w Nowej Południowej Walii między 1999 a 2012, wliczając pacjentów leczonych sylibiną.

## Metody

Przejrzelismy zapisy kliniczne pacjentów z możliwym zatruciem *A. phalloides*, którzy byli leczeni w szpitalach publicznych w Canberra i w Krajowym Australijskim Oddziale Transplantacji Wątroby w Królewskim Szpitalu Księcia Alfreda między styczniem 1999 a majem 2012. Pacjenci zostali zidentyfikowani z klinicznych baz danych w oddziałach medycyny ratunkowej i toksykologii klinicznej w ACT i z zapisów rozmów Centrum Informacji Toksykologicznej Nowej Południowej Walii. Diagnoza zatrucia *A. phalloides* była podejrzewana na podstawie historii spożycia grzyba i dalszego opóźnionego nastąpienia nieżyty żołądka i jelit oraz zapalenia wątroby; testy krwi potwierdzające obecność amatoksyny nie są w Australii dostępne.

### 1 Cechy kliniczne ostrego zatrucia *Amanita phalloides*<sup>1-4</sup>

**0 do 6-18 godzin po spożyciu:** Bezobjawowo

**6-24 godzin po spożyciu:** Nieżyt żołądka i jelit, wliczając ból brzucha, nudności, wymioty, przewlekłą biegunkę, odwodnienie z, lub bez niedociśnienia, kwasicę metaboliczną i zaburzenia elektrolitowe; normalnie lub łagodnie rozstrojoną czynność nerek i poziomy enzymów wątrobowych

**1-7 dni po spożyciu:** Wywiązanie się objawów związanych z przewodem pokarmowym, oprócz postępującej niewydolności wątroby, koagulopatia, uszkodzenie nerek (wliczając zespół hepatorenalny); możliwe postępujące wieloukładowe uszkodzenie organów i 10-30% współczynnik umieralności

**> 7 dni po spożyciu:** Pełne ustąpienie objawów następuje u większości ocalałych w ciągu kilku tygodni lub miesięcy; może utrzymywać się przewlekłe zapalenie wątroby

Wyodrębnione zostały zdeidentyfikowane dane demograficzne, kliniczne i leczenia i rozważone zostały dwa narzędzia prognostyczne do przewidzenia zgonu (lub transplantacji wątroby) z powodu ostrego zatrucia *A. phalloides*.

Wystąpienie biegunki < 8 godzin po spożyciu grzyba lub INR  $\geq 6$  w Dniu 4. Kryteria te są wsparte badaniem 27 pacjentów (wrażliwość 1,0 i specyficzność 0,68 dla biegunki; drażliwość 1,0 i specyficzność 1,0 dla INR)<sup>2</sup> oraz badaniem 10 pacjentów (wrażliwość 1,0 i specyficzność 1,0 dla biegunki; drażliwość 0,71 i specyficzność 1,0 dla INR)<sup>6</sup>, lecz zostały one skrytykowane, ponieważ badania wspierające zaklasyfikowały biorców przeszczepu wątroby jako zgonu w swej analizie<sup>7</sup>.

INR  $\geq 2,5$  i poziom kreatyniny w surowicy > 106  $\mu\text{mol/L}$  od Dnia 3. Sprawozdane przewidywane wykorzystanie tych kryteriów jest zmienne (wrażliwość 1,0 i specyficzność 0,98 w badaniu 198 pacjentów<sup>8</sup>; drażliwość 0,75 i specyficzność 0,90 w badaniu 27 pacjentów<sup>2</sup>; drażliwość 0,57 i specyficzność 1,0 w badaniu 10 pacjentów<sup>6</sup>).

## Zatwierdzenie etyczne

Badanie to zostało zatwierdzone przez Komitety Etyki Badań nad Ludźmi Opieki ACT, Opiekę Zdrowotną Calvary ACT, Królewski Szpital Księcia Alfreda oraz Szpital Dziecięcy w Westmead.

# Wyniki

2 Pacjentów z historią sugerującą zatrucie <i>Amanita phalloides</i> , Terytorium Stołeczne Australii i Nowa Południowa Walia, 1999-2012*						
Pacjent	Ilość spożytych grzybów	Początek objawów	Szczytowe nieprawidłowe wyniki testów czynności nerek i wątroby	Leczenie	Rokowanie śmierci**	Wynik
A	1	8,5 h	Cr, 137 $\mu\text{mol/L}$ ; ALT, 7814 U/L; INR, 3,4; La, 4,6 mmol/L	IV płyny, analgezja, antyemetyki, MDAC, NAC, penicylina, sylibininą (36 h po spożyciu) następnie sylimaryna, podanie ICU, opieka jednostki przeszczepiającej wątrobę	Nie	Przeżył, brak następstw
B	10	9 h	Cr, 192 $\mu\text{mol/L}$ ; ALT, 3914 U/L; INR, 2,2; La, 16 mmol/L	IV płyny, penicylina, sylibininą (23 h po spożyciu) następnie sylimaryna, podanie ICU, opieka jednostki przeszczepiającej wątrobę	Nie	Zmarł 6 dni po spożyciu (szok, ostry obrzęk brzucha i mózgu; wystąpiła niewydolność wątroby)
C	1	8,5 h	Cr, 98 $\mu\text{mol/L}$ ; ALT, 4913 U/L; INR, 1,7; La, 1,6 mmol/L	IV płyny, antyemetyki, analgezja, MDAC, NAC, penicylina, sylibininą (46 h po spożyciu)	Nie	Przeżył, brak następstw
D	2	11 h	Cr, 88 $\mu\text{mol/L}$ ; ALT, 3701 U/L; INR, 1,7; La, 2,3 mmol/L	IV płyny, penicylina, sylibininą (21 h po spożyciu), cymetydyna, antybiotyki i przeciwgrzybowe, opieka jednostki przeszczepiającej wątrobę	Nie	Przeżył
E	Niejasna, różne grzyby spożyte w dwóch posiłkach	25 h po pierwszym posiłku; 9 h po drugim posiłku	Cr, 73 $\mu\text{mol/L}$ ; ALT, 7067 U/L; INR, 2,6; La, 4,4 mmol/L	IV płyny, MDAC, acetylocysteina, sylibininą (31 h po drugim posiłku), podanie ICU, opieka jednostki przeszczepiającej wątrobę	Nie	Przeżył, trwałe, ale bezobjawowe zapalenie wątroby na ostatnim przeglądzie (5 dni po spożyciu)
F	Niejasna; być może 8-10	10 h	Cr, 179 $\mu\text{mol/L}$ ; ALT, 7253 U/L; INR, 8,4; La, 18 mmol/L	IV płyny, NAC, MDAC, sylibininą (19 h po spożyciu), podanie ICU, opieka jednostki przeszczepiającej wątrobę, produkty plazmowe	Nie (zmarł wcześniej)	Zmarł 2,5 dnia po spożyciu, piorunująca niewydolność wątroby i kwasica mlekowa
G	Niejasna	Nieznany; miał objawy przez 48 h przed prezentacją	Cr, 232 $\mu\text{mol/L}$ ; ALT, 3793 U/L; INR, 12,6; La, 13,4 mmol/L	IV płyny, następnie heparyna i międzyszpitalne przeniesienie w celu zbadania i leczenia stopy niedokrwiennej, która ustąpiła bez innej interwencji***	Tak	Zmarł 4 dni po podejrzanym czasie spożycia, piorunująca niewydolność wątroby i kwasica mlekowa
H	Niejasna; być może 8-10	10 h	Cr, 119 $\mu\text{mol/L}$ ; ALT, 7511 U/L; INR, >12; La, 22 mmol/L	IV płyny, NAC, MDAC, sylibininą (19 h po spożyciu), podanie ICU, opieka jednostki przeszczepiającej wątrobę, produkty plazmowe	Tak (na podstawie końcowych wyników badania krwi)	Zmarł 3 dni po spożyciu, piorunująca niewydolność wątroby i kwasica mlekowa
I	Niejasna	14 h	Cr, 77 $\mu\text{mol/L}$ ; ALT, 63 U/L; INR, 1,0; La, 1,3 mmol/L	IV płyny, MDAC, NAC, sylibininą (23 h po spożyciu), podanie ICU	Nie	Przeżył, brak następstw
J	5	10 h	Cr, 111 $\mu\text{mol/L}$ ; ALT, 52 U/L; INR, 1,1; La, 1,5 mmol/L	IV płyny, MDAC, NAC, sylibininą (33 h po spożyciu), podanie ICU	Nie	Przeżył
K	Kawałek grzyba	12 h	Mocz i poziomy ALT łagodnie podwyższone	Obserwowany przez 4 h, brak uzupełnienia	Nie	Przeżył
L	1	6 h (bardzo łagodne)	Brak zmian	Obserwowany całą noc, brak postępu objawów	Nie	Przeżył

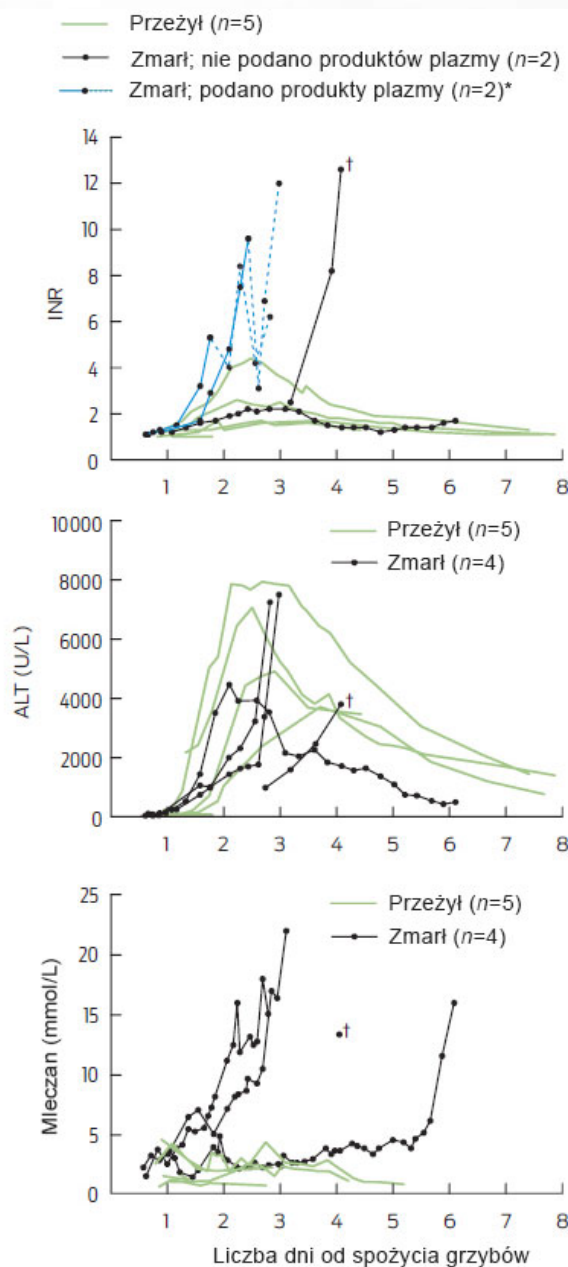
ALT = aminotransferaza alaninowa w surowicy (przedział odniesienia, < 55 U/L).  
 Cr = kreatynina w surowicy (przedział odniesienia, 60-110  $\mu\text{mol/L}$ ).  
 ICU = oddział intensywnej terapii.  
 INR = międzynarodowy współczynnik znormalizowany (przedział odniesienia, 0,8-1,2).  
 IV = dożylnie.  
 La = mleczan we krwi (przedział odniesienia, < 2,5 mmol/L).  
 MDAC = wielokrotne dawki węgla aktywowanego.  
 NAC = acetylocysteina.

\* Zatrucie było prawdopodobne u Pacjentów A-J (kliniczne lub mikologiczne cechy potwierdziły, że został spożyty *A. phalloides*) i być może u Pacjentów K oraz L (bardzo łagodne objawy i nieistotne zmiany chemiczne).  
 \*\* Na podstawie narzędzi prognostycznych.  
 \*\*\* Pacjent G przedstawiony przed 2005, więc nie otrzymał sylibiny.

W ciągu 12-letniego okresu badań, przedstawiono 12 pacjentów z historią sugerującą zatrucie *A. phalloides*; u wszystkich rozwinęły się kliniczne cechy zatrucia i zostali przyjęci do szpitala (Ramka 2). Mediana wieku

pacjentów wynosiła 36 lat (zakres międzykwartyłowy, 27-51 lat; zakres, 2-88 lat) i ośmiu pacjentów było mężczyznami. Ośmiu z tych z prawdopodobnym zatruciem (na podstawie cech klinicznych i mikologicznych) nie było wieloletnimi mieszkańcami ACT a siedmiu było imigrantami (sześciu z Azji, jeden z Europy).

Wszyscy pacjenci spożyli dzikorosnące grzyby. Jeden pojawił się w szpitalu Sydney po zebraniu grzybów w Canberra, przetransportowaniu ich do domu a następnie włączeniu ich do posiłku. Dwoje spożyło grzyby w celach rekreacyjnych po błędnym zidentyfikowaniu ich jak rodzaju halucynogennego. Kolejny spożył grzyby uważane za *A. phalloides* (na podstawie informacji w kampaniach zdrowia publicznego) w celu otrucia się.



### 3 Czasowe zmiany w INR, poziomach ALT w surowicy i poziomach mleczanu we krwi u pacjentów z prawdopodobnym zatruciem *Amanita phalloides*.

ALT = aminotransferaza alaninowa.

INR = międzynarodowy współczynnik znormalizowany.

\* Zmiana z niebieskiej linii ciągłej na niebieską linię przerywaną wskazuje początek leczenia produktami plazmy.

† Czas spożycia niejasny, więc czasy są szacunkowe.

Dwóch pacjentów miało bardzo łagodne objawy i nieistotne zmiany biochemiczne, więc zatrucie *A. phalloides* uznano za możliwe. Pozostałych 10 miało prawdopodobnie zatrucie *A. phalloides* ze względu na znamienne objawy hepatotoksyczności (poziom aminotransferazy alaninowej [ALT] większy niż 10-krotność górnego limitu

przedziału odniesienia) a siedmiu zostało przyjętych na oddział intensywnej terapii. Jedną pacjentkę doprowadzono do szpitala po 48 godzinach nieżytu żołądka i jelit lecz historia spożycia grzybów nie została odnotowana aż do około 4 godzin przed jej śmiercią. Sześciu pacjentów zostało przeniesionych z ACT do Australijskiej Państwowej Jednostki Przeszczepiania Wątroby w Sydney. Czterech pacjentów z prawdopodobnym zatruciem *A. phalloides* zmarło.

Zmiany czasowe w INR, surowiczych poziomach ALT i poziomach mleczanu we krwi są ukazane w Ramce 3. U większości pacjentów, wyraźne zmiany w poziomach INR i ALT nie nastąpiły aż do co najmniej 24 godzin po spożyciu grzyba. U dwóch pacjentów, którzy szybko zmarli, tempo wzrostu INR było wyraźniejsze w porównaniu z tym, którzy przeżyli, lecz nie zaobserwowano tego dla poziomów ALT. Tempo wzrostu poziomów mleczanu we krwi było również wyraźniejsze u pacjentów, którzy zmarli w porównaniu z tymi, którzy przeżyli. Początek podwyższonych poziomów INR i ALT zdaje się być opóźniony dla jednego z pacjentów, którzy zmarli i nie otrzymali sylibiny (Pacjent G); jednakże czas spożycia grzyba przez tego pacjenta był nieprecyzyjnie udokumentowany.

Wymierzone zostały wielorakie terapie, wliczając sylibininę dla wszystkich, z wyjątkiem jednego pacjenta z prawdopodobnym zatruciem *A. phalloides*. Zapas sylibiny wyczerpał się podczas leczenia jednego pacjenta, któremu następnie podano doustnie sylimarynę (Legalon [140 mg kapsułki sylimaryny], Madaus; standaryzowany wyciąg z nasion ostropestu, który zawiera sylibininę). Inne domniemane antidota, które były wymierzone obejmują dożylną acetylocysteinę (podawaną zgodnie z wytycznymi dawkowania dla zatrucia paracetamolem) oraz dożylną penicylinę (podawana w wysokich dawkach [0,25-1,0 milionowe jednostki/kg/dzień]). Pacjenci otrzymali także wielokrotne dawki węgla aktywowanego (50 gram co 6 godzin poprzez podawanie dojelitowe).

Utrzymanie zapasów sylibiny do leczenia pacjentów było wyzwaniem z powodu nagromadzenia wydarzeń. Z 10 prawdopodobnych zatruc, dziewięć nastąpiło przez ostatnie 4 lata okresu badań. W sześciu z tych przypadków, pacjentów zgłoszono w święto państwowe (Dzień Nowego Roku) - dwóch przy jednej okazji i czterech przy kolejnej. Dodatkowy zapas był pilnie potrzebny dla grupy czterech pacjentów, co wymagało ścisłej komunikacji z apteką, toksykologią kliniczną oraz współpracownikami centrum transplantacyjnego w innych stanach, oraz z firmą importującą (która natychmiast uruchomiła wystarczającą ilość zapasów). Jednakże, jeden z tylko trzech szpitali, który magazynował sylibininę podczas okresu badań znajduje się w Australii Południowej, ale nikt o tym nie wiedział w sieci Centrum Informacji Toksykologicznej, gdy pilnie poszukiwano kuracji dla grupy czterech pacjentów.

Z naszego doświadczenia podwyższony INR i poziomy mleczanu we krwi okazały się najlepszymi znacznikami prognostycznymi. Inne narzędzia prognostyczne (wymienione w Metodach) nie zapewniły użytecznego uprzedzenia przed śmiercią - spełniły one kryterium jedynie w ciągu kilku godzin od śmierci u czterech pacjentów, którzy zmarli. Jedna śmierć jest znacząca, ponieważ wartości INR i poziomy ALT sugerowały powstanie uszkodzenia wątroby, lecz pacjent miał postępującą ciężką kwasicę metaboliczną oraz hipoalbuminemię, i 6 dni po przyjęciu grzyba, wykształcił się ostry ból brzucha a następnie zmarł na obrzęk mózgu. Trzech pacjentów, którzy zmarli gwałtownie przez niewydolność wątroby miało również bardzo poważną kwasicę mleczanową (Ramka 3). Ciężka toksyczność przewodu pokarmowego może być istotną składową przyczyną śmierci i może komplikować przeszczep wątroby<sup>9</sup>. Toksyczność postępowała szybko u dwóch pacjentów, o których myślano, że spożyli największe dawki (około 8-10 grzybów). Z powodu małej ilości pacjentów, nie było można zbadać skuteczności leczenia.

## Omówienie

Ta seria przypadków pokazuje, że zatrucie *Amanita phalloides* jest trwającym problemem zdrowia publicznego. Jest to również pierwszy raport o stosowaniu sylibiny w Australii do zatruc *Amanita phalloides*. Pomimo dostępności sylibiny, wiele spożyć od roku 2000 do 2012 doprowadziło do poważnych zatruc, wliczając cztery zgony. W porównaniu z danymi z poprzednich dekad<sup>5</sup>, ilość pacjentów z hepatotoksycznością zwiększyła się ponad dwukrotnie a liczba zgonów czterokrotnie. Jednakże, wydarzenia te były zgrupowane i sporadyczne. Ludzie, którzy nie mieszkają w ACT zdają się być w grupie podwyższonego ryzyka, tak jak imigranci (sześć ofiar przybyło ostatnio z Azji, gdzie spożycie dzikorosnących grzybów jest pospolite, i miało ograniczoną znajomość języka angielskiego). Ci, którzy spożywają grzyby w celach rekreacyjnych mogą również być

narażeni.

Trwa przegląd kampanii dotyczących zdrowia publicznego oraz istniejących protokołów z leczenia i wydaje się to uzasadnione. Jednakże, zwiększona świadomość toksyczności *Amanita phalloides* może mieć efekt przeciwny zachęcając do wykorzystywania go dla szkody własnej, co jest niepokojące biorąc pod uwagę niską skuteczność istniejących metod leczenia.

Podejście do leczenia pacjentów z podejrzeniem zatrucia *Amanita phalloides* obejmuje szybkie rozpatrzenie diagnozy i identyfikację grzyba, jeśli dostępny jest świeży okaz lub próbka treści żołądkowej. Wymaga to kontaktu z mikologiem i wykonanie testu Meixnera. Test Meixnera jest przeprowadzany poprzez dodanie kwasu chlorowodorowego do próbki grzyba umieszczonej na gazecie; zmiana koloru na niebieski sugeruje obecność amatoksyny, choć sprawozdawano wyniki fałszywie pozytywne<sup>1</sup>. Leczenie obejmuje opiekę wspomagającą i odkażanie żołądkowo-jelitowe, i powinno rozważyć się zastosowanie antidotum<sup>10</sup>. Podczas fazy nieżyty żołądka i jelit wymagana jest resuscytacja płynowa by przywrócić stabilność hemodynamiczną i utrzymać perfuzję nerek. Amatoksyna jest obiektem recyrkulacji jelitowo-wątrobowej, więc powinno się podawać wielokrotne dawki węgla aktywowanego by ograniczyć reabsorpcję. Nosowo-żółciowy drenaż został również zastosowany do zmniejszenia recyrkulacji jelitowo-wątrobowej<sup>11</sup>. Przetestowane zostało leczenie pozaustrojowe, lecz skuteczność jest niewystarczająco skwantyfikowana.

Nieprawidłowości elektrolitów powinny być skorygowane, a poziomy enzymatyczne wątroby, INR, oraz poziomy mleczanu powinny być monitorowane w celach prognostycznych. Omówiono wskazania do przeszczepu wątroby. Tam gdzie to możliwe, przeszczep powinien być opóźniony o co najmniej 2-4 dni po zatruciu by pozwolić wyeliminować amatoksynę aby zapobiec zatruciu przeszczepu<sup>12</sup>. Wczesne predyktory ciężkiego zatrucia (lecz nie koniecznie śmierci) mogą również pomóc w podjęciu decyzji dotyczącej przeniesienia do specjalistycznego oddziału wątrobowego.

Obecnie stosuje się wiele odtrutek do leczenia pacjentów z zatruciem *Amanita phalloides*<sup>1,10</sup>. Dowody skuteczności są ograniczone dla wszystkich metod leczenia, głównie z powodu trudności związanych z badaniami na ludziach nieczęstego i sporadycznego typu zatrucia. Dwie analizy z badań obserwacyjnych w zatruciach ludzi wsparły rolę sylibiny i acetylocysteiny<sup>10,13</sup>; jednakże, pozytywne wnioski są ograniczone przez potencjalną stronniczość publikacji<sup>10,13</sup>. Żaden z zabiegów nie został poddany testom dawka-odpowiedź lub kontrolowanym u ludzi. Wiele badań na zwierzętach ma ograniczone znaczenie kliniczne, ponieważ zabiegi nie są opóźnione. Ponadto, badania *in vitro* zademonstrowały wpływ benzylopenicyliny, acetylocysteiny i sylibiny w ludzkich hodowlach hepatocytów<sup>14-16</sup> lecz nie hepatocytów psich<sup>17</sup>. Badanie na świniach zademonstrowało brak korzystnego wpływu sylibiny, acetylocysteiny, benzylopenicyliny, cymetydyny lub kwasu tiooctowego, podanych 4 godziny po zatruciu<sup>18</sup>. W naszej serii przypadków, czterech z 10 pacjentów z klinicznie istotnym zatruciem zmarło, pomimo użycia dożylnego sylibiny i innych metod leczenia u dziewięciu z nich. Nieznane są optymalne dawki i synchronizacja odtrutek, oraz zakres przyjęcia amatoksyny, dla którego odtrutki są skuteczne.

Pomimo tych ograniczeń, sylibina jest nadal importowana do Australii i jest powszechnie stosowana gdzie indziej. Decyzje dotyczące zasobów magazynowych sylibiny wymagają rozważenia kosztów (około 1400\$/dzień/pacjent), wygaśnięcia zapasu, oraz czasu otrzymania zastępstwa lub dodatkowego zapasu (potencjalnie długi, gdyż nie jest sprzedawana w Australii). Nasze doświadczenie sugeruje, że wymagana jest wiedza Centrum Informacji Toksykologicznej o zapasach sylibiny, oraz szybka komunikacja z dystrybutorem i szpitalami. Skoordynowane podejście narodowe (np., krajowy wykaz odtrutek) może być użyteczne, biorąc pod uwagę, że zatrucie *Amanita phalloides* nie jest ograniczone do ACT.

Badanie krwi, które wykrywa amatoksynę byłoby użyteczne do potwierdzenia narażeń dla celów epidemiologicznych. Analiza ilościowa, jeśli jest szybko dostępna, może wspierać istniejące testy prognostyczne, choć potrzeba wpięć więcej badań by ułatwić interpretację tych wyników - na przykład, by opracować nomogram dla stratyfikacji ryzyka, podobny do podejścia stosowanego dla zatrucia paracetamolem. Analiza amatoksynowa może również być użyteczna dla określenia, kiedy stężenie amatoksyny we krwi jest wystarczająco niskie u indywidualnego pacjenta by umożliwić przeszczep wątroby, gdy jest to wymagane, bez późniejszego zatrucia przeszczepu.

Prowadzenie jest kontrowersyjne u pacjentów, którzy pojawiają się wcześniej po spożyciu grzybów, które mogą

być *Amanita phalloides* lecz nie mają klinicznych objawów znacznego zatrucia. Zidentyfikowaliśmy dwoje takich pacjentów z korzystnymi wynikami (choć spożycie *Amanita phalloides* nie zostało potwierdzone). W takich przypadkach, ryzyko spożycia *Amanita phalloides* powinno być wyjaśnione poprzez konsultację z mikologiem i/lub przeprowadzenie testu Meixnera. Po skonsultowaniu z Centrum Informacji Toksykologicznej powinno rozważyć się wczesną interwencję, obejmującą dekontaminację i odtrutki.

Badania kliniczne odtrutek na zatrucie *Amanita phalloides* byłyby niezwykle pomocne, gdyż nie ma dobrze dowiedzionych metod leczenia, i mogą istnieć nieznanne jeszcze, lecz tańsze i powszechniejsze alternatywy dla sylibiny. Badanie obserwacyjne sylibiny (ClinicalTrials.gov Identyfikator, NCT00915681) jest w toku, lecz nie zarejestrowano żadnych randomizowanych prób kontrolnych a większość wytycznych jest zgodna z przyjętymi standardowymi praktykami w Europie.

Zatrucie *Amanita phalloides* jest problemem zdrowia publicznego w Australii, zwłaszcza w ACT, a współczynnik śmiertelności jest potencjalnie wysoki. Na podstawie danych obecnie dostępnych, zalecamy leczenie z opieką podtrzymującą, wielokrotne dawki węgla aktywowanego, dożylną sylibininę, oraz acetylocysteinę, a także rozważenie przeszczepu wątroby.

**Podziękowania:** Dziękujemy Emily Diprose za pomocne komentarze na temat tego artykułu.

**Interesy konkurencyjne:** Brak istotnych informacji.

## Odnośniki

1. Berger KJ, Guss DA. Mycotoxins revisited: part I. *J Emerg Med* 2005; 28: 53-62.
2. Escudié L, Francoz C, Vinel JP, et al. *Amanita phalloides* poisoning: reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. *J Hepatol* 2007; 46: 466-473.
3. Giannini L, Vannacci A, Missanelli A, et al. Amatoxin poisoning: a 15-year retrospective analysis and follow-up evaluation of 105 patients. *Clin Toxicol (Phila)* 2007; 45: 539-542.
4. Krenová M, Pelclová D. Potential hepatotoxic and nephrotoxic substances reported to the Czech Toxicological Information Centre in the past 3 years. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 498.
5. Trim GM, Lepp H, Hall MJ, et al. Poisoning by *Amanita phalloides* ("deathcap") mushrooms in the Australian Capital Territory. *Med J Aust* 1999; 171: 247-249.
6. Ferreira R, Romãozinho JM, Amaro P, et al. Assessment of emergency liver transplantation criteria in acute liver failure due to *Amanita phalloides*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 1226-1232.
7. Ganzert M, Felgenhauer N, Zilker T. Reassessment of predictors of fatal outcome in amatoxin poisoning: some critical comments. *J Hepatol* 2007; 47: 424-425.
8. Ganzert M, Felgenhauer N, Zilker T. Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. *J Hepatol* 2005; 42: 202-209.
9. Pinson CW, Daya MR, Benner KG, et al. Liver transplantation for severe *Amanita phalloides* mushroom poisoning. *Am J Surg* 1990; 159: 493-499.
10. Enjalbert F, Rapior S, Nougier-Soulé J, et al. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 715-757.
11. Madhok M, Scalzo AJ, Blume CM, et al. *Amanita bisporigera* ingestion: mistaken identity, doserelated toxicity, and improvement despite severe hepatotoxicity. *Pediatr Emerg Care* 2006; 22: 177-180.
12. Jaeger A, Jehl F, Flesch F, et al. Kinetics of amatoxins in human poisoning: therapeutic implications. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993; 31: 63-80.
13. Poucheret P, Fons F, Doré JC, et al. Amatoxin poisoning treatment decision-making: pharmaco-therapeutic clinical strategy assessment using multidimensional multivariate statistic analysis. *Toxicol* 2010; 55: 1338-1345.
14. Magdalan J, Piotrowska A, Gomulkiewicz A, et al. Benzylpenicillin and acetylcysteine protection from  $\alpha$ -amanitin-induced apoptosis in human hepatocyte cultures. *Exp Toxicol Pathol* 2011; 63: 311-315.
15. Magdalan J, Ostrowska A, Piotrowska A, et al. Benzylpenicillin, acetylcysteine and silibinin as antidotes in human hepatocytes intoxicated with alpha-amanitin. *Exp Toxicol Pathol* 2010; 62: 367-373.
16. Magdalan J, Piotrowska A, Gomulkiewicz A, et al. Influence of commonly used clinical antidotes on antioxidant systems in human hepatocyte culture intoxicated with alphaamanitin. *Hum Exp Toxicol* 2011; 30: 38-43.
17. Magdalan J, Ostrowska A, Piotrowska A, et al. Failure of benzylpenicillin, N-acetylcysteine and silibinin to reduce alpha-amanitin hepatotoxicity. *In Vivo* 2009; 23: 393-399.
18. Tong TC, Hernandez M, Richardson WH 3rd, et al. Comparative treatment of alpha-amanitin poisoning with N-acetylcysteine, benzylpenicillin, cimetidine, thioctic acid, and silybin in a murine model. *Ann Emerg Med* 2007; 50: 282-288.

[ tłumaczenie: cjuchu ]