



Houbařská sezóna

Eva Kieslichová
KARIP, Transplantcentrum



- **hepatotoxický syndrom (muchomůrka zelená, bílá, jízlivá, jarní, ucháč)**



- **nefrotoxický syndrom (pavučinec)**



- **neurotoxický syndrom (muchomůrka tygrovaná, červená)**



- **gastrointestinální syndromy (pestřec, některé holubinky)**



- **vazotoxiny (hnojník)**



- **halucinogenní syndrom (lysohlávky, muchomůrka červená)**

Mýty o jedovatých houbách

- **jedovaté houby mají odpornou chuť**
- **jedovaté houby mají výrazné zbarvení**
- **zvířata a hmyz se jedovatým houbám vyhýbají**
- **převaření jed zničí**
- **stříbro po kontaktu s jedovatou houbou zčerná**
- **požitím mléka se jed v houbě zneutralizuje**
- **zkušený houbař se nemůže mýlit**
- **při otravě pomůže pití mléka, alkoholu**

Amanita phalloides „death cap“

muchomůrka jízlivá, bílá, muchomůrka jarní, čepičatky, některé bedly

více než 90 % fatálních případů otravy houbami:
záměna, sebevražedný/vražedný úmysl

termostabilní toxiny

var, chlad, přetrvá i v sušených houbách



amatoxiny (bicyklické oktapeptidy) = α , β , γ amanitiny, 900 daltonů

- **letální dávka amatoxinu: 0,1 mg/kg tělesné váhy**
- irreverzibilní vazba v poměru 1:1 s podjednotkou RNA polymerázy II a interference s transkripcí DNA → **inhibice syntézy mRNA → nekróza bb**
- nejvnímavější buňky – bb s vysokou syntézou proteinů (GIT, játra)
- přímo postižené orgány: játra, ledviny, pankreas, varlata a lymfatický systém

falotoxiny (heptapeptidy) cca 7 sloučenin

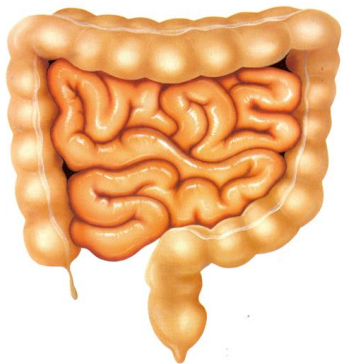
ruší polymerizačně – depolymerizační cyklus → narušení funkce buněčných membrán → smrt buňky

poškození buněčné membrány enterocytů → počáteční GIT příznaky
nevstřebávají se ze střev a nedostávají se do jater

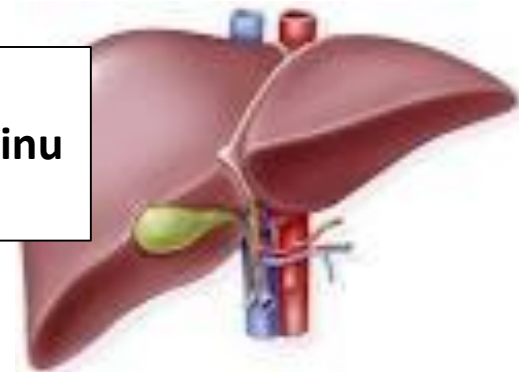
slabá vazba na bílkoviny plazmy

**aktivní vychytávání hepatocyty
exkrece do žluči - cca 60% vstřebaného toxinu
→ významná enterohepatální cirkulace**

amatoxiny



**glomerulární filtrace
→ přímý toxický účinek s poškozením tubulárního epitelu**



Klinický průběh intoxikace

asymptomatická fáze (6 to 12 hodin)

1. fáze: gastrointestinální fáze (12–24 hodin)

cholera-like diarrhea, zvracení, abdominální bolesti, dehydratace

2. fáze: hepatotoxická fáze (24–48/72 hodin)

! misdiagnóza virové gastroenteritidy !

klinické i biochemické projevy poškození jater

3. fáze: akutní selhání jater, akutní poškození ledvin (4–7 dní)

hyperbilirubinémie, koagulopatie, hypoglykémie, acidóza, hepatální encefalopatie a hepatorenální syndrom

játra: masivní centrilolubární nekróza, vakuolární degenerace

ledvina: akutní tubulární nekrózy s hyalinními válcí/odlitky v tubulech

příznivý průběh: přežití, reparace jater ad integrum

přežití + trvalé následky: jaterní fibróza a poškození renálních tubulů

nepříznivý průběh: 1-3 týdny od požití multiorgánové selhání, smrt

Anamnéza

Důležité informace



sezónní výskyt, rodina, přátelé

- aktivní dotaz na požití hub
- čas požití
- vzhled houby (vzorek houby v papírovém sáčku), místo nálezu
- doba nástupu příznaků:
 - GI příznaky 6-12 hodin po požití, renální a jaterní toxicita 24-48 hodin po požití
- požití různých druhů současně: časnější nástup GI příznaků

Principy terapie

Treatment of Amatoxin Poisoning: 20-Year Retrospective Analysis

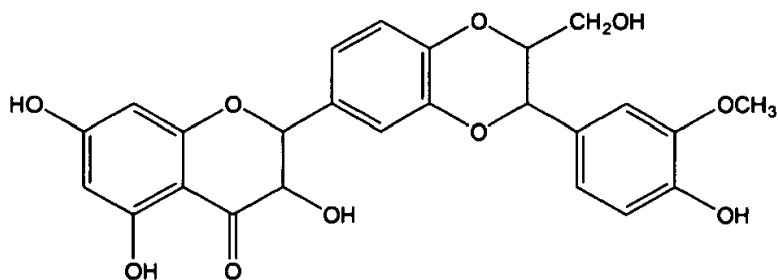
Françoise Enjalbert,* Sylvie Rapior,
Janine Nouguier-Soulé, Sophie Guillon,
Noël Amouroux, and Claudine Cabot

Journal of Toxicology
CLINICAL TOXICOLOGY
Vol. 40, No. 6, pp. 715–757, 2002

2108 hospitalized amatoxin poisoning exposures as reported in the medical literature from North America and Europe over the last 20 years were compiled

- úvodní opatření (výplach žaludku, hydratace)
- podpůrná péče
- specifická opatření:
 - detoxikační postupy (hydratace, aktivní uhlí)
 - farmakterapie: silibinin, NAC
 - eliminační metody: hemoperfuze, plasmaferéza
 - frakcionovaná plasmatická separace a adsorpce / albuminová dialýza
- transplantace jater





silibinin

Silybinin: derivát silymarinu rozpustný ve vodě

- přerušuje enterohepatální recirkulaci amanitinu
- inhibuje vazbu amanitinu na membrány hepatocytů
- inhibuje průnik amanitinu do jaterních buněk
- soutěží s amanitinem při transmembránovém transportu

prognóza

úmrtnost po intoxikaci amanita phalloides cca 20 %
úmrtnost u pacientů mladších než 10 let 50%

fatální vývoj koreluje:

- s velkou dávkou toxinu
- s věkem pod 10 let
- s krátkým obdobím latence od požití hub do nástupu příznaků
- se závažnou koagulopatií: prothrombin index ↓ 10% (INR pod 6)
- ± s encefalopatií

TABLE 1: Criteria for urgent liver transplantation in patients with ALF. Only Ganzert’s criteria are developed specifically for Amanita phalloide poisoning.

Clichy’s criteria	(a) Combination of a decrease in factor V below 30% of normal in patients over 30 years or below 20% of normal in patients below 30 years (b) Grade 3-4 encephalopathy
King’s College criteria for nonparacetamol causes	protrombinový čas >100 s (INR > 6.5) nebo: non-A, non-B hepatitida, drug-induced nebo nejasná etiologie interval ikterus ↔ encefalopatie > 7 dní
King’s College criteria for paracetamol causes	věk < 10 nebo > 40 let protrombinový čas > 50 s (> 3,5 INR) S_{bili} > 300 μmol/l
Ganzert’s criteria	<i>10 after ingestion</i> <i>in association with</i> <i>(b) Serum creatinine over or equal to 106 μmol/l within the same time period</i>
Escudie’s criteria	Prothrombin index below 10% of normal (INR of ≈6) 4 days or more after ingestion

Table 2

Comparison of the clinical and laboratory variables in the “fatal” and non “fatal groups”: univariate analysis

	Fatal intoxication group	Non fatal intoxication group	<i>p</i>
Patients	8	19	
Clinical variables at admission			
Gender (male/female)	0/8	14/5	0.01
Age (years)	48 ± 19	48 ± 17	0.9
Interval from ingestion to diarrhea (hours)	7 ± 2	11 ± 3	0.001
Interval from ingestion to admission (hours)	29 ± 19	34 ± 29	0.7
Conclusions:			
Liver transplantation should be strongly considered in patients with an interval between ingestion and diarrhea <8 h.			
Encephalopathy should not be an absolute prerequisite for deciding transplantation.			
From day 4 after ingestion, prothrombin index lower than 10% (INR of 6) alone is a reliable tool for deciding emergency transplantation.			
Platelets (10 ⁹ /L)	297 ± 167	249 ± 93	0.3
Prothrombin index (% of normal)	82 ± 32	74 ± 28	0.5
INR	1.7 ± 1.8	1.5 ± 0.8	0.5
Variables after admission			
Lowest prothrombin index (% of normal)	5 ± 2	43 ± 27	<0.0001
Lowest factor V (% of normal)	4 ± 1	39 ± 31	<0.001
Lowest INR	11 ± 2	2.5 ± 1.3	<0.001
Interval from admission to lowest prothrombin index (days)	5 ± 2	3 ± 1	0.001
Pattern of biphasic increase in AST	4/8	1/19	0.02
Peak serum AST value (UI/L)	4943 ± 2983	4489 ± 3982	0.3
Peak serum ALT value (UI/L)	6211 ± 3537	4950 ± 3553	0.9

kazuistika

zdravý chlapec, 7 let

1den

září 2013 s rodinou na houbách, 22 hodin smaženice (otec + syn)
4 hodiny po požití opakovaně zvracení a stolice, stejné příznaky otec

2den

přijat do **nemocnice č. 1** (AST 1,03, ALT 0,85, kreatinin 92)

vs otrava houbami

infuze FR, carbosorb

2.-5. den

večer *překlad* **nemocnice č. 2**, potvrzena: amanita phalloides
přetrvávající průjmy, ikterus, somnolence, ↑INR, ↑ laktát 5 mmol/l
iv tekutiny, **od 3. dne silibinin, NAC**

INR 4, bez krvácivých projevů FFP (4x), Protromplex

5. den

překlad do **nemocnice č. 3**

5. den

večer překlad **nemocnice č. 4**, KARIP IKEM

akutní selhání jater, zvážení indikace k transplantaci jater

5. - 19. den KARIP IKEM

INR/Quick	6,7/9%
S bilirubin $\mu\text{mol/l}$	158
AST $\mu\text{kat/l}$	42,65
ALT $\mu\text{kat/l}$	70,87
amoniak $\mu\text{mol/l}$	430



- po příjmu progrese encefalopatie, OTI, UPV
- CT hlavy k vyloučení jiné patologie
- zavedeno ICP čidlo (10-11 mmHg), monitorace hemodynamiky LiDCO
- podpora noradrenalin, dobutamin
- Frakcionovaná plazmatická separace a adsorpce (Prometheus)
- silibinin, NAC



- **zařazen na WL k transplantaci jater**

7. den

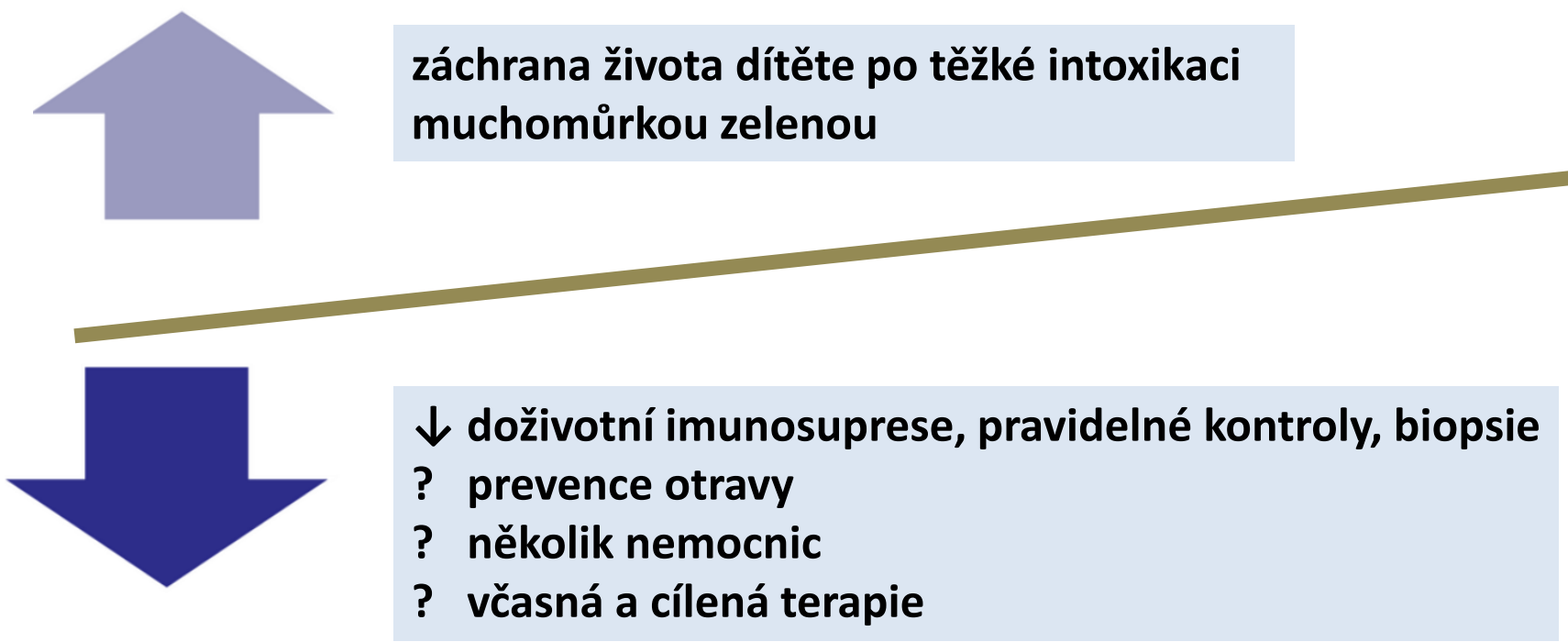
transplantace jater (štěp od dětského dárce)
okamžitý rozvoj funkce štěpu, stabilizace, časná extubace, RHB

19. den

překlad JIP dětské chirurgie TN Praha a domů

cca 2 roky po intoxikaci

stabilní, funkční jaterní štěp, imunosuprese
chodí do školy
+ otec reparace jaterních funkcí



**záchrana života dítěte po těžké intoxikaci
muchomůrkou zelenou**

↓ doživotní imunosuprese, pravidelné kontroly, biopsie
? prevence otravy
? několik nemocnic
? včasná a cílená terapie

intoxikace muchomůrkou zelenou - vysoké riziko úmrtí pacienta
(rozvoj akutního selhání jater a MODS)

otrava má sezónní charakter a typický průběh

časná diagnostika otravy a okamžité zahájení podpůrné a specifické léčby

při progresi jaterní dysfunkce zvažovat transplantaci jater



tel.: +420 261 363 280/3350



Centrum kardiovaskulární
a transplantační chirurgie
Brno

tel.: +420 543 182 484



Toxikologické informační středisko

Klinika pracovního lékařství VFN a 1. LF

Na Bojišti 1, 120 00 Praha 2

224 91 92 93 nebo 224 91 54 02

tis@vfn.cz

Toxikologická laboratoř Ústavu soudního lékařství a toxikologie VFN

Studničkova 4, 128 21 Praha 2

224 911 267 - toxikologická laboratorní služba (24 hod nepřetržitě pro akutní intoxikace)

toxikologie@vfn.cz