

Ingrid Požar<sup>1</sup>, Lucija Šarc<sup>2</sup>

# Huda zastrupitev z zeleno mušnico

## *Severe Death Cap Poisoning*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** zastrupitev, zelena mušnica,  $\alpha$ -amanitin, akutna jetrna odpoved

Zelena mušnica (lat. *Amanita phalloides*) velja za najbolj strupeno gobo, kar jih poznamo. Amatoksini (glavni predstavnik  $\alpha$ -amanitin), ki jih proizvaja, so najbolj toksični ciklopeptidi in povzročijo poškodbe jeter, ledvic ter centralnega živčnega sistema. V celici se vežejo na RNA-polimerazo II in s tem preprečijo transkripcijo DNA. Posledica tega je zavrtta tvorba celičnih beljakovin in celična smrt. Značilen je trifazni klinični potek: v prvi fazi se pojavi gastrointestinalna toksičnost, druga predstavlja navidezno izboljšanje, tretjo pa zaznamuje zapozneli nastop jetrne odpovedi in ledvične okvare. Prikazani primer obravnava 30-letno bolnico, pri kateri je prišlo do hude zastrupitve z zeleno mušnico.  $\alpha$ -amanitin je povzročil akutno jetrno odpoved in z njo povezane zaplete, ki so skoraj zahtevali transplantacijo jeter. S pomočjo intenzivnega zdravljenja smo odpravili potrebo po presaditvi in bolnici omogočili popolno okrevanje.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** poisoning, death cap,  $\alpha$ -amanitin, acute hepatic failure

Death cap (lat. *Amanita phalloides*) is generally considered the most toxic known mushroom. Amatoxins (the main toxin being  $\alpha$ -amanitin), which death cap produces, are the most toxic cyclopeptides. They cause liver, renal and central nervous system damage. Within the cell they bind to the RNA-polymerase II and inhibit DNA transcription. The result is the arrest of cell's protein synthesis. The three-phase clinical course is characteristic: the first phase consists of gastrointestinal toxicity, the second is represented by transient improvement and the third one is characterized by late onset hepatic failure and renal failure. The case report represents a 30-year-old female with severe death cap poisoning.  $\alpha$ -amanitin caused acute hepatic failure and related complications, which almost required liver transplantation. With the help of intensive treatment we avoided the need for transplantation and enabled the patient's full recovery.

---

<sup>1</sup> Ingrid Požar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; ingrid.pozar@gmail.com

<sup>2</sup> Asist. dr. Lucija Šarc, dr. med., Center za zastrupitve, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

## UVOD

Zelena mušnica (lat. *Amanita phalloides*) velja za najbolj strupeno gobo, kar jih poznamo (1). Čeprav njeno tipično podobo zaznamuje klobuk premera 5–12 cm, pokrit z lupljivo kožico, na kateri se barve prelivajo od bele, rumene, olivne in rjave vse do sivkaste, lahko s svojim videzom zavede tudi najbolj izkušene gobarje (1, 2). Zamenjamo jo lahko za nekatere golo-bice, kolobarnice, mlade kukmake in cigančke (3). Razširjena je po vsem svetu, najbolj v Evropi in Rusiji, poročajo pa tudi o smrtnih žrtvah iz Afrike, Azije, Avstralije in celotne Amerike (1, 4).

Med vsemi gobami proizvaja najbolj strupene toksine ravno zelena mušnica. Vsebuje 15–20 ciklopeptidov. Izmed teh so v največji meri proučeni falotoksini (ciklični heptapeptidi), virotoksini (ciklični heptapeptidi) in amatoksini (ciklični oktapeptidi). Slednji so najbolj toksični ciklopeptidi in povzročijo poškodbe jeter, ledvic ter centralnega živčnega sistema. Njihov glavni predstavnik je  $\alpha$ -amanitin, ki se v celici veže na RNA-polimerazo II in s tem prepreči transkripcijo DNA (5, 6). Posledica tega je zavrtta tvorba celičnih beljakovin in celična smrt (7).

Poleg zelene mušnice vsebujejo amatoksine še pomladanska mušnica (lat. *A. verna*), koničasta mušnica (lat. *A. virosa*), jesenska kučmica (lat. *Galerina autumnalis*), obrobljena kučmica (lat. *Galerina marginata*), pa tudi nekatere vrste dežničkov (lat. *Lepiota*), stožk (lat. *Conocybe*) in luskinčkov (lat. *Pholiotina*). Ta skupina gob, vključno z zeleno mušnico, je odgovorna za več kot 90 % smrtnih zastrupitev z gobami po vsem svetu (7, 8).

V kliničnem poteku zastrupitve ločimo tri faze: v prvi (6–24 ur po zaužitju) se pojavi zapoznena gastrointestinalna toksičnost, ki ji sledi druga faza (18–36 ur po zaužitju) navideznega izboljšanja, tretjo fazo (2–4 dni po zaužitju) zaznamujejo znaki in simptomi jetrne in ledvične toksičnosti. Smrt običajno nastopi 6–16 dni po zaužitju (8).

Zdravljenje take zastrupitve zahteva celostni pristop. Dekontaminacija običajno ni potrebna, saj ti bolniki intenzivno bruhamo in driskajo. Aktivno oglje dajemo v ponavljajočih odmerkih, ker preprečuje enterohepatični obtok amanitina. Poskrbimo za zadostno hidra-

cijo in dobro simptomatsko zdravljenje. Kot protistrup uporabimo silibinin ali kristalni penicilin, ki pa nista prava protistrupa, saj le preprečujeta vstop amanitina v hepatocite. Prav zaradi tega je zelo pomembno, da ju damo čim prej po zaužitju zelene mušnice. Kot zadnje upanje pred grozečo smrtjo zaradi jetrne odpovedi pride v poštev transplantacija jeter. Kljub vsem naštetim možnostim zdravljenja je smrtnost zaradi zastrupitve z zeleno mušnico 6–10 % (5, 8).

Ob ugodnih vremenskih razmerah se občutno poveča količina gob v naravi, kar po navadi privede do množičnega gobarjenja in posledično do pogostejših zastrupitev. Center za zastrupitve Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana je leta 2012 zabeležil občuten porast zastrupitev z gobami. V obdobju od 12. 9. 2012 do 6. 11. 2012 so prejeli 128 klicev v zvezi s težavami zaradi gob za 217 bolnikov. Zabeležili so tudi prvo smrt v letu 2012 zaradi zastrupitve z zeleno mušnico. Prikazani primer obravnava spekter negativnih učinkov, ki jih zabeležimo pri zastrupitvi z zeleno mušnico.

## PRIKAZ PRIMERA

30-letna bolnica je bila sprejeta v Center za zastrupitve zaradi zastrupitve z zeleno mušnico. Bolnica si je v nedeljo, 30. 9. 2012, okoli 18.00 ure pripravila gobe sirovke, ki jih je nabrala sama. Pojedla je štiri klobuke, od katerih je bil eden nekoliko drugačen.

Naslednji dan, približno 12 ur po zaužitju, ji je postalo slabo, dvanajstkrat je bruhalo. Bolela jo je glava, bila je omotična, čutila je splošno oslabeledost. Istega dne je popoldne obiskala zdravstveni dom na Metelkovi, kjer je dobila Spasmex®. Domnevali so, da gre za poslabšanje viroze, ki jo je prebolevala pred dobrim tednom. V torek dopoldne (na dan sprejema) je občutila hudo slabost, bruhalo je šestkrat, zato je klicala Splošno nujno medicinsko pomoč. Ob pregledu so ugotovili, da je hipotenzivna (80/60 mmHg). Laboratorijski testi, ki so jih opravili, so že kazali na jetrno okvaro, zato je bila napotena na Internistično prvo pomoč in kasneje na Center za zastrupitve. Sicer je bila zdrava in redne terapije ni imela.

Ob sprejemu je bila orientirana v času in prostoru, pogovorljiva, omotična, dehidrirana, zaspana, afebrilna, acianotična, anikterična, evpnoična, saturacija brez kisika je bila 99 %, krvni tlak 120/70 mmHg. Trebuh je bil mehak, boleč v predelu žličke, peristaltika ni bila slišna.

V laboratorijskih izvidih na dan sprejema (2. 10. 2012) so izstopale patološke vrednosti jetrnih testov in levkocitoza. Povišane so bile vrednosti celokupnega in direktnega bilirubina ter laktat-dehidrogenaze (LDH). Občutno so bili povišani tudi jetrni encimi: aspartat-aminotransferaza (AST) in alanin-aminotransferaza (ALT), v manjši meri tudi  $\gamma$ -glutamilttransferaza ( $\gamma$ -GT). Testi hemostaze (protrombinski čas (PČ), mednarodno normalizirano razmerje (angl. *international normalized ratio*, INR), parcialni tromboplastinski čas (PTČ) in fibrinogen) so prav tako odstopali od normale. Ob tem je bila bolnica hipoglikemična. Imela je tudi povišano sečnino in lipazo ter nekoliko znižan kalij (tabela 1). V EKG je bila vidna sinusna tahikardija s frekvenco 115/minuto, normalna električna srčna os, globok zobec S v odvodu aVL in negativni valovi T v odvodih V2–V4.

Bolnica je prišla na Center za zastupitve 48 ur po zaužitju zelene mušnice. Zdravljena je bila s silibininom, N-acetilcisteinom, infu-

zijami glukosalinične raztopine, inhibitorjem protonske črpalke in antiemetikom.

Drugi dan hospitalizacije se ji je jetrna funkcija poslabšala. Opazen je bil velik porast aminotransferaz ter podaljšanje PČ ob zmerno povišanem bilirubinu in amonijevem ionu. Najbolj izrazit trend naraščanja je kazal INR. Že v jutranjih urah je bila vrednost INR prejšnjega dne podvojena na vrednost 3,78. Čez dan se je še višala, opoldne je znašala že 4,85. Najvišja izmerjena vrednost je bila zabeležena 78 ur po zaužitju, in sicer 7,81 (tabela 2). Ultrazvok trebuha je pokazal difuzno parenhimsko okvaro jeter, bila so namreč ultrazvočno strukturno gostejša in bolj ehogena, portalna vena je bila na zgornji meji normalne širine, hitrosti v jetrnih venah so bile večje. Poleg tega je bil viden minimalno širši ledvični meh desne ledvice. Drugih sprememb na ultrazvočnem pregledu niso opisali. Rentgenska slika prsnega koša ni pokazala patoloških sprememb. Zaradi vse slabše jetrne funkcije in že prisotnih znakov jetrne encefalopatije, ki se je kazala kot zmedenost, zaspčnost in zmanjšana pozornost, je bila bolnica premeščena na Klinični oddelek za intenzivno interno medicino. Zaradi hitrega slabšanja stanja v prvih dvanajstih urah po sprejemu in napredovanja encefalopatije smo vzpostavili stik s Centrom za transplantacijo, kjer so bol-

Tabela 1. Laboratorijski izvidi ob sprejemu z referenčnimi vrednostmi.

| Parametri   | Izvidi ob sprejemu         | Referenčne vrednosti      |
|---|----------------------------|---------------------------|
| Levkociti   | 13,69 × 10 <sup>9</sup> /L | 4–10 × 10 <sup>9</sup> /L |
| Glukoza   | 3,2 mmol/L                 | 3,6–6,1 mmol/L            |
| Sečnina   | 10,4 mmol/L                | 2,8–7,5 mmol/L            |
| Kalij   | 3,70 mmol/L                | 3,80–5,50 mmol/L          |
| Bilirubin, celokupni  | 34 $\mu$ mol/L             | do 17 $\mu$ mol/L         |
| Bilirubin, direktni   | 22 $\mu$ mol/L             | do 5 $\mu$ mol/L          |
| Aspartat-aminotransferaza (AST)   | 82,39 $\mu$ kat/L          | do 0,52 $\mu$ kat/L       |
| Alanin-aminotransferaza (ALT)   | 92,89 $\mu$ kat/L          | do 0,56 $\mu$ kat/L       |
| $\gamma$ -glutamilttransferaza ( $\gamma$ -GT)  | 1,01 $\mu$ kat/L           | do 0,63 $\mu$ kat/L       |
| Lipaza  | 8,57 $\mu$ kat/L           | do 1,00 $\mu$ kat/L       |
| Laktat-dehidrogenaza (LDH)  | 48,53 $\mu$ kat/L          | do 4,13 $\mu$ kat/L       |
| Protrombinski čas (PČ)  | 0,34                       | 0,7–1,0                   |
| Mednarodno normalizirano razmerje (angl. <i>international normalized ratio</i> , INR) | 1,97                       | /                         |
| Parcialni tromboplastinski čas (PTČ)  | 23,7 s                     | 25,9–36,6 s               |
| Fibrinogen  | 1,04 g/L                   | 1,8–3,5 g/L               |

Tabela 2. Prikaz dinamike izbranih kazalcev jetrne funkcije med hospitalizacijo. Internacionalno normalizirano razmerje (angl. international normalized ratio, INR), protrombinski čas (PČ), aspartat-aminotransferaza (AST), alanin-aminotransferaza (ALT), laktat-dehidrogenaza (LDH).

| Dan in ura     | INR  | PČ   | AST (μkat/L) | ALT (μkat/L) | LDH (μkat/L) |
|----------------|------|------|--------------|--------------|--------------|
| 2. 10., 21:37  | 1,97 | 0,36 | 2,39         | 92,89        | 48,5         |
| 3. 10., 06:14  | 3,78 | 0,18 | 106,74       | 119,53       | 62,7         |
| 3. 10., 13:00  | 4,85 | 0,14 | 117,06       | 141,01       | /            |
| 3. 10., 19:19  | 5,76 | 0,12 | 123,00       | 150,00       | 73,6         |
| 3. 10., 20:42  | 6,97 | 0,09 | 122,13       | 154,09       | 69,0         |
| 3. 10., 23:55  | 7,81 | 0,08 | 124,10       | 158,61       | 70,1         |
| 4. 10., 05:51  | 7,28 | 0,09 | 93,00        | 130,00       | 52,4         |
| 4. 10., 11:50  | 6,55 | 0,10 | 98,00        | 156,00       | 47,6         |
| 4. 10., 16:46  | 5,52 | 0,13 | 73,53        | 142,49       | 31,8         |
| 5. 10., 00:31  | 5,40 | 0,13 | 42,00        | 116,00       | 13,4         |
| 5. 10., 12:00  | 4,53 | 0,15 | 20,00        | 88,00        | 5,8          |
| 5. 10., 24:00  | 3,75 | 0,19 | 12,60        | 71,50        | 3,9          |
| 6. 10., 12:00  | 2,69 | 0,26 | 8,00         | 61,00        | 4,1          |
| 7. 10., 06:00  | 2,17 | 0,32 | 4,90         | 48,00        | 3,9          |
| 9. 10., 08:00  | 1,48 | 0,50 | 2,31         | 35,43        | 4,4          |
| 10. 10., 08:00 | 1,38 | 0,58 | 1,51         | 24,23        | 3,7          |
| 11. 10., 08:00 | 1,31 | 0,62 | 1,39         | 17,72        | 4,0          |

nico prijavili na transplantacijsko listo za presaditev jeter.

Tretji dan hospitalizacije so kazalci jetrne okvare dosegli vrh in nato postopoma pričeli upadati (tabela 2). Izstopala sta le amoniak in pa bilirubin, tako direktni kot celokupni, saj jima je vrednost naraščala. Klinična slika se je izboljšala; bolnica je postala ponovno pogovornljiva in manj zaspana. Občasno je še tožila zaradi bolečin v trebuhu in slabosti, ki so postopoma minile.

Ves čas je bila hemodinamsko stabilna, z dobrimi diurezami in stabilno ledvično funkcijo. Glede na pozitiven potek bolezni je bila odjavljena s transplantacijske liste. Sedmi dan je bila za nadaljnje zdravljenje premeščena nazaj na Center za zastrupitve. Ob premestitvi je bila orientirana, pogovornljiva, še vedno ikterična.

Posebna terapija pri bolnici ni bila več potrebna. Osmi dan je bila opravljena kontrolna ultrazvočna preiskava trebuha, ki je pokazala manjši obojestranski plevralni izliv, malo proste tekočine v abdomnu pod jetri in v Douglasovem prostoru (skupaj do 100 ml), jetra so bila ultrazvočno strukturno v mejah normale, portalna vena je bila normalno široka s primernim pretokom, jetrne vene niso bile

razširjene. Drugih sprememb ni bilo. Laboratorijski kazalci jetrne okvare so se izboljševali. Le vrednosti tako celokupnega kot direktnega bilirubina sta bili še vedno povišani.

Po skupno desetih dneh hospitalizacije je bila bolnica odpuščena v domačo oskrbo. Ob odpustu je bila ikterična, vrednosti celokupnega in direktnega bilirubina sta znašali 134 μmol/L in 101 μmol/L, INR ter PČ pa 1,31 in 0,62 (tabela 2). Bolnici smo podali navodila, naj se drži jetrne diete in naj skrbi za zdrav življenjski slog. Dogovorili smo se za redne tedenske kontrole hepatograma pri osebnem zdravniku do popolnega izboljšanja. Po enem mesecu rednih tedenskih kontrol je bila povsem brez težav, kazalci jetrne funkcije so bili v mejah normale.

## RAZPRAVA

Zelena mušnica vsebuje številne toksine. Klinično se najprej pokaže delovanje falotoksinov in virotoksinov, ki učinkujejo predvsem na sluznico gastrointestinalnega trakta. So hitro delujoči toksini, ki prečkajo sinusoidno membrano hepatocitov in prekinajo aktinsko polimerizacijo ter ovirajo delovanje celične

membrane. Slabo pa se absorbirajo v črevesju, zato je njihova toksičnost minimalna in omejena zgolj na gastrointestinalno disfunkcijo. Klinično se njihovo delovanje pokaže kot hud gastroenterokolitis v prvi fazi zastrupitve (5). Drugače je pri amatoksinih, ki sodijo med najbolj strupene toksine, kar jih poznamo (8). Letalna doza za človeka znaša 0,1 mg/kg. En sam klobuček zelene mušnice vsebuje 10–15 mg amanitina, kar zadostuje za smrtni izid (5, 8). Toksin je netopen v vodi in odporen na visoke temperature, zato nas termična obdelava gob ne obvaruje pred zastrupitvijo (8, 9). Po absorpciji v črevesju se prek portalnega obtoka prenese do jeter (9).

Transporter žolčnih kislin (angl. *sodium taurocholate co-transporter*, NTCP), ki se nahaja v sinusoidni membrani hepatocitov, aktivno transportira toksin v celico (5). Znotraj celice se veže na od DNA odvisno RNA-polimerazo II in zavira elongacijo, ki je bistvena za transkripcijo. Posledično nastopi upad količine mRNA, kar povzroči zastoj v sintezi celičnih beljakovin in celično smrt. Metabolno aktivna tkiva z visoko stopnjo proteinske sinteze so najbolj prizadeta. To so epitelij gastrointestinalnega trakta, hepatociti in proksimalni zviti ledvični tubuli. Poškodba celic je bila ugotovljena tudi pri trebušni slinavki, nadledvičnih in testisih (8). Amatoksini ne prehajajo placente, kar je dokazala odsotnost fetalne toksičnosti pri hudo zastrupljenih nosečnicah (5).

Približno 60% amanitina je udeleženega v enterohepatični cirkulaciji. Izloča se preko urina, izbruhane vsebine in blata. V urinu ga lahko zaznamo 90–120 minut po zaužitju zelene mušnice. Razpolovna doba je neznana, vendar opažajo hiter upad serumskega nivoja in skorajda nezaznavne vrednosti toksina po 36 urah (8).

Klinična slika zastrupitve je odvisna od prizadetosti tarčnih organov. V začetnem, latentnem obdobju (6–24 ur) so simptomi in znaki nespecifični in jih lahko pripisujemo drugim vzrokom. Bolniki so lahko celo odpuščeni v domačo oskrbo in se naknadno vrnejo zaradi poslabšanja stanja. Prisotni so slabost, bruhanje, vodena driska, lahko tudi krvava, in abdominalni krči. Hujši potek lahko povzroči kislinsko-bazne motnje, elektrolitsko neravnovesje, dehidracijo, hipoglikemijo in

hipotenzijo (5, 8). Obsežnejše izgube tekočin lahko privedejo do akutne ledvične odpovedi in hipovolemičnega šoka (9). Nekatere študije domnevajo, da je zgodnji nastop diareje (v manj kot osmih urah) napovedni dejavnik za jetrno odpoved in potrebo po transplanciji jeter (5).

Za drugo fazo (18–36 ur) je značilno navidezno klinično izboljšanje. Laboratorijsko pa že zaznamo patološke vrednosti kazalcev jetrne funkcije, predvsem AST in ALT, ki dosežeta vrh običajno 48–72 ur po zaužitju zelene mušnice. Ob hudi zastrupitvi lahko bolnik preskoči drugo fazo in gastrointestinalni simptomi se brez premora nadaljujejo v fulminantno odpoved organov. Tedaj je prisotna hiperbilirubinemija in podaljšan PČ, ledvična insuficienca ter diseminirana intravaskularna koagulacija, jetrni encimi pa so drastično povišani (9).

Zadnjo, tretjo fazo (2–4 dni) zaznamuje polno razvita jetrna odpoved, pogosto tudi akutna ledvična okvara (9). Začetna hepatotoksičnost se prične v drugi fazi, klinično pa se izrazi šele v tretji fazi. Nanjo kažejo znatno povišane aminotransferaze, hiperbilirubinemija z zlatenico, koagulopatija, hipoglikemija in hepatična encefalopatija, ki lahko napreduje do kome (5, 8). Množično odmiranje hepatocitov ovira hepatični venski in biliarni pretok (9). Histološko vidimo steatozo jeter, centralno nekrozo, centrilobularne krvavitve in ohranjeno lobularno arhitekturo (5). Nefrotoksični učinki so vidni v proksimalnih in distalnih tubulih. Vnetje trebušne slinavke se razvije v polovici hudih primerov (9). Direktna toksičnost pankreatičnih celic  $\beta$  se odraža v sproščanju prohormona ali v stimuliranju hormonske sinteze. Povišan nivo cirkulirajočega insulina vodi v hipoglikemijo (5). Poleg vsega naštetega zasledimo tudi acidozo, hepatorenalni sindrom, multiorgansko odpoved, diseminirano intravaskularno koagulacijo in konvulzije. Smrt običajno nastopi 6–16 dni po zaužitju zelene mušnice. Zelo slab prognostični znak je prisotnost encefalopatije, metabolne acidoze, hipoglikemije in hude koagulopatije (8).

Pri postavitvi diagnoze si pomagamo predvsem z anamnestičnim podatkom o tipičnem latentnem obdobju najmanj šest ur po zaužitju, kar običajno ločuje najnevarnejši ama-

toksinski sindrom od najpogostejšega, gastrointestinalnega sindroma, ki se prav tako začne s slabostjo, bruhanjem in drisko, vendar kmalu po zaužitju (običajno znotraj dveh ur). Pomagamo si tudi z natančnim opisom zaužitih gob in identifikacijo s pomočjo slik. Pri tem upoštevamo, da se videz gob iste vrste lahko precej razlikuje, odvisno od starosti gobe in vrste rastišča. Povsem zanesljiva identifikacijska metoda gobe je mikroskopski pregled trosov. Mikolog seveda ni vedno dostopen pa tudi trosov zaužitih gob nimamo vedno na razpolago. S kvalitativnim Meixnerjevim testom bi lahko odkrili amatoksin v sokovih sveže nabranih gob. Sok nakapljamo na list papirja, pustimo da se posuši, nato pa nanj kapnemo eno kapljico hidroklorida. Pozitivna reakcija je modro obarvanje, kar nakazuje prisotnost amatoksina. Poznamo tudi specifične teste za določanje amatoksina v telesnih tekočinah. Lahko ga odkrijemo v serumu (v času 36 ur), urinu (v času do štirih dni) in želodčnem soku s kromatografijo (angl. *high-performance liquid chromatography*, HPLC), vendar ta postopek traja kar nekaj časa in ni vedno na voljo, zato je v klinični praksi manj uporaben. Serumski laboratorijski testi kažejo značilno dinamiko šele od druge faze zastrupitve z zeleno mušnico. Spremljamo elektrolite, sečnino, kreatinin, glukozo, aminotransferaze, laktat-dehidrogenazo, PČ/INR in bilirubin. Za ocenjevanje stopnje jetrne okvare je najodzivnejši PČ (8).

Zdravljenje obsega dekontaminacijo, specifično in podporno zdravljenje. Za dekontaminacijo večinoma uporabimo le aktivno oglje (1 g na kg telesne teže), ki ga nato v polovičnem odmerku dajemo na štiri ure, da preprečimo enterohepatični obtok amanitina. Izpiranje želodca bi prišlo v poštev samo, če bi posumili na možnost zaužitja zelene mušnice, še preden nastopi intenzivno bruhanje. Dajanje odvajal običajno ni potrebno, saj je prisotna driska (2, 8). Specifično zdravljenje obsega silibinin ali kristalni penicilin. Oba zavirata transportni sistem privzema amatoksina v hepatične celice (2). Dajanje silibinina je indicirano že pri utemeljenem sumu na zastrupitev z zeleno mušnico, saj je njegova učinkovitost najbolj izražena v prvi fazi in bi s čakanjem na drugo fazo, ki nam običajno potrdi ali ovrže sum na zastrupitev,

izgubili dragoceni čas (10). Silibinin (Legalon®SIL) odmerjamo 5 mg na kg telesne teže vsakih šest ur v infuziji 5% glukoze (infuzija teče dve uri). Kristalni penicilin odmerjamo tri dni v infuziji 500.000 IE na kg telesne teže vsakih 24 ur. Nikoli ne dajemo obeh protistrupov (2). Uporabljamo tudi N-acetilcistein kot hepatoprotektivno učinkovino (8). *In vitro* raziskave na celičnih kulturah hepatocitov so pokazale ugoden zaščitni vpliv vseh testiranih antidotov (silibinin, kristalni penicilin, N-acetilcistein) proti toksičnosti amanitina (11, 12). Silibinin in N-acetilcistein sta zagotovila učinkovitejšo zaščito proti peroksidaciji maščob v primerjavi s kristalnim penicilinom, ki ne premore antioksidativnih lastnosti (13). Vsi trije so bili brez neželenih učinkov na hepatocite (11).

Podporno zdravljenje obsega nadomeščanje izgubljenih tekočin in elektrolitov ter vzdrževanje vitalnih funkcij. Uporabljamo glukosalinično raztopino, fiziološko raztopino ali druge kristaloide. Ob tem spremljamo centralni venski tlak (2, 8). Skrbimo tudi za ustrezno parenteralno prehrano. Nujno je spremljanje PČ in po potrebi dajanje sveže zmrznjene plazme ali faktorjev protrombinskega kompleksa ter vitamina K, vendar slednjega ne v drugi fazi, ker je prav INR pomemben pokazatelj jetrne funkcije in eden izmed kriterijev pri odločitvi o transplantaciji jeter. Ob povišanem amoniaku je za preprečitev hepatične encefalopatije ugodna uporaba odvajal. Če je treba, damo analgetike, spazmolitike in inhibitorje protonske črpalke (2).

Uveljavljajo se tudi novi postopki, kot so bioartificielni in nebioartificielni sistemi (8, 14). Primer prvih so zunajtelesna bioartificielna jetra, ki služijo stabilizaciji bolnika vse do spontane regeneracije jeter ali do transplantacije (8). Pod drugo navedene pa sodita sistem Prometheus® in molekularni adsorbirajoči recirkulirajoči sistem (MARS™) (14). Uporaba sistema Prometheus®, ki izvaja zunajtelesno detoksifikacijo s separacijo in adsorpcijo frakcionirane plazme, je obetajoča, saj ponuja varen način odstranitve amatoksina z možnostjo izognitve transplantaciji jeter (15). Študije so prav tako pokazale klinično in biološko dobrobit z uporabo tehnike MARS™. Vsi omenjeni postopki tudi delno odstranju-

jejo biološke substance, kot so sečnina, amoniak, kreatinin, aminokisliline, bilirubin, žolčne kisline, citokini in vazoaktivni agensi (14).

Kot zadnjo možnost imamo na voljo transplantacijo jeter. Odločitev o morebitni transplantaciji jeter je timska. Kriteriji, ki nam pri tem pomagajo, so predvsem: vrednost INR nad šest, stopnja hepatične encefalopatije, hipofibrinogenemija, vztrajna hipoglikemija, metabolna acidoza in povečana vrednost AST. Na razpolago imamo zelo ozko časovno okno (2, 5).

Pri naši bolnici se je polno razvila slika zastrupitve z zeleno mušnico z značilnim trifaznim potekom. Znaki prve faze, ki so se pokazali po latentni dobi več kot 12 ur, so bili slabost, bruhanje in bolečine v trebuhu. V časovno ustreznem intervalu je nastopila druga faza, ko smo v laboratorijskih izvidih ob sprejemu opazili že iztirjen hepatogram in teste hemostaze. Nastop tretje faze je prav tako ustrezal časovnemu intervalu, saj se je klinično in laboratorijsko pričela kazati tretji dan po zaužitju gobe. Jetrna funkcija se je naglo slabšala. Opazen je bil velik porast aminotransferaz in upad faktorjev koagulacije ob zmerno povišanem bilirubinu in amoniaku. Najbolj izrazit trend naraščanja je kazal INR. Vse omenjene laboratorijske vrednosti so ustrezale sliki tretje faze, ki jo zaznamujejo koagulopatija, hiperbilirubinemija in znatno povišane vrednosti aminotransferaz. Prav tako je zanjo značilna hepatična encefalopatija, ki smo jo pri bolnici opazili že dokaj zgodaj. Slednjo dokazujejo zmedenost, zaspčnost in zmanjšana pozornost, ki so se pojavile tretji dan po zaužitju gob. Ultrazvočna preiskava trebuha je potrdila difuzno parenhimsko okvaro jeter. Za razliko od tipičnega poteka zastrupitve se pri bolnici ni razvila slika ledvične toksičnosti; diureze so bile ves čas dobre in dušični retenti v mejah normale. Bolnica je potrebovala podporno in specifično zdravljenje. Glede na naglo slabšanje stanja je bila prijava na transplantacijsko listo nujna. Poiskali so že ustreznega dajalca jeter. V zad-

njem trenutku so kazalci okvare jetrne funkcije dosegli vrh in pričeli upadati. Glede na vse neželene učinke, ki jih, čeprav odrešilna, transplantacija prinaša s seboj (npr. dosmrtna imunosupresija, večja nevarnost okužb, možnost zavrnitve presadka itd.), in glede na bolnično starost so s presaditvijo odlašali in čakali na morebitno spontano regeneracijo jeter. Zdrav organizem z zadostnimi rezervami in s pomočjo intenzivnega zdravljenja je uspel preprečiti nadaljnji razvoj patološkega dogajanja in vzpostaviti pot vrnitve k ravnotežju. Transplantacija ni bila več potrebna, ob tem pa je bil cilj ohranitve bolničnih jeter in povrnitve zdravja dosežen.

## ZAKLJUČEK

Obravnava zastrupitev z gobami še vedno predstavlja diagnostični in terapevtski izziv, ki je aktualen predvsem v poletno-jesenskem času. Pri diagnostiki zastrupitev z gobami je običajno prvi usmernik čas pojava prvih simptomov. Ta je včasih varljiv, saj je bolnik lahko zaužil gobe, ki povzročajo zgodnjo gastrointestinalno simptomatiko in tako prikrijejo značilno prvo simptomatiko amatoxinskega sindroma, ki se pojavlja nekoliko pozneje. Prav tako je neuporaben čas pojava simptomov pri tistih, ki jedo gobe večkrat na dan. Pri vsakem utemeljenem sumu na zastrupitev z zeleno mušnico se odločimo za specifično zdravljenje, da s tem ne izgublamo dragocenega časa, v katerem je učinek protistrupa najbolj izražen. Če se v drugi fazi ne pokažejo znaki hepatotoksičnosti (transaminaze in PČ spremljamo na šest ur), specifično zdravljenje prekinemo in po potrebi nadaljujemo le s simptomatičnim zdravljenjem. Pri preprečevanju zastrupitev z gobami, ki imajo lahko tudi smrtni izid, lahko največ naredijo gobarji sami. Naberejo naj le tiste gobe, ki jih brez dvoma poznajo kot užitne, jih jedo kot začimbe in upoštevajo, da to nikakor ni hrana za otroke in ljudi, ki imajo predpisano dietno prehrano.

**LITERATURA**

1. Chang AK. Amatoxin Toxicity in Emergency Medicine. eMedicine [internet]. 2012 [citirano 2013 Jan 14]. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/820108-overview>
2. Šarc L, Gričar M, Bunc M. Amatoksinski in gastrointestinalni sindrom: razločevanje in zdravljenje. In: Urgentna medicina: izbrana poglavja 5, 1999, str. 267–71.
3. Vrščaj D. Glive: od Triglava do Jadrana. Ljubljana: Kmečki glas; 1990.
4. Mas A. Mushrooms, amatoxins and the liver. *Journal of Hepatology*. 2005; 42 (2): 166–9.
5. Goldfrank LR. Mushrooms. In: Nelson LS, Lewin N, Howland MA, et al, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9<sup>th</sup> Edition. China: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2011. p. 1522–36.
6. Vetter J. Toxins of *Amanita phalloides*. *Toxicon*. 1998; 36 (1): 13–24.
7. Kirbiš S, Sinkovič A. Zastrupitve z gobami. *Med Razgl*. 2009; 48: 137–43.
8. Marquardt K. Mushrooms: amatoxin-type. In: Olson KR, Anderson IB, Clark RF, et al, eds. *Poisoning & Drug Overdose*. 6<sup>th</sup> Edition. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2012. p. 292–4.
9. Peredy TR. Amatoxin-containing mushroom poisoning including ingestion of *Amanita phalloides*. In: Basow DS, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2013.
10. Oeckinghaus R, Cuneo A, Brockmeier J, et al. Acute hepatic failure after ingestion of mushrooms. *Internist (Berl)*. 2012; 53 (5): 619–24.
11. 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 (4): 367–73.
12. 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 (4): 311–5.
13. Magdalan J, Piotrowska A, Gomulkiewicz A, et al. Influence of commonly used clinical antidotes on antioxidant systems in human hepatocyte culture intoxicated with alpha-amanitin. *Hum Exp Toxicol*. 2011; 30 (1): 38–43.
14. Wittebole X, Hantson P. Use of the molecular adsorbent recirculating system (MARS<sup>TM</sup>) for the management of acute poisoning with or without liver failure. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011; 49 (9): 782–93.
15. Bergis D, Friedrich-Rust M, Zeuzem S, et al. Treatment of *Amanita phalloides* intoxication by fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus<sup>®</sup>). *J Gastrointest Liver Dis*. 2012; 21 (2): 171–6.

Prispelo 16. 4. 2013