

*UNIVERSITATEA "LUCIAN BLAGA" Sibiu*

*Facultatea de Medicină „Victor Papilian”*

## ***TEZĂ DE DOCTORAT***

### **EVALUAREA CLINICO-TERAPEUTICĂ ȘI DE LABORATOR A INTOXICAȚIILOR CU CIUPERCI LA COPII**

**- Rezumat -**

**Conducător Științific**

**Prof. Univ. Dr.**

**MIHAI NEAMȚU**

**Candidat**

**Drd.**

**IOAN-VASILE BARB**

**- Sibiu 2013 -**

## ***I. Partea generală***

Încă de la începuturile civilizației umane, ciupercile au exercitat o stranie atracție, fiind omniprezente în mediul natural și întâlnite în toate ariile de activitate umană, și totuși privite într-o manieră cât se poate de diversă. În funcție de momentul istoric, de aria geografică și de tipul culturii care le-a întâlnit, acestea au fost rând pe rând aliment vital, instrument al morții, mijloc de interacționare cu universul magic, panaceu sau otravă.

Paradoxul ciupercilor începe chiar cu încadrarea lor în regnul animal sau vegetal. Privite inițial drept plante, studiate și încadrate în clasificări împreună cu acestea, au dovedit după studii științifice aprofundate similitudini mai degrabă cu animalele. Actual fac parte dintr-un regn de sine stătător, cel al Fungilor. O definiție simplistă ar denumi animale ființe consumatoare, plantele ființe producătoare, în timp ce fungii sunt ființe reciclatoare, care fac posibil și închid ciclul nutrienților.

Iubite sau urâte, apreciate sau temute până la stadiul de demonizare, ciupercile au însoțit civilizația umană în toate etapele de dezvoltare ale acesteia. Folosite ca hrană sau ca medicament, mai modern în procesarea alimentelor sau în cercetarea științifică, ele și-au găsit mereu un loc în societatea umană. Crescând în umbră, discrete, dar nu de neglijat, ele vor fi alături de noi pe mai departe, așteptând să avem răbdarea de a ne apleca asupra tainelor pe care încă le ascund.

Istoria culegerii spre utilizare a ciupercilor și implicit a intoxicațiilor, este strâns împletită cu istoria omenirii. De-a lungul evoluției, fiecare populație a avut un model specific de folosire și integrare în cultura proprie culinară, economică, spirituală sau chiar artistică a acestora.

Micologia este acea ramură a biologiei, ce studiază aprofundat reprezentanții regnului *Fungi*. Micologia cuprinde ca și domenii de studiu:

- Taxonomia fungilor
- Genetica fungilor
- Morfologia fungilor
- Biogeografia fungilor
- Utilizarea fungilor în economie
- Efecte negative ale fungilor
- Proprietăți biochimice ale fungilor

Etimologic, cuvântul este derivat din grecescul *mykes/μύκης* (ciupercă) și *logos/λόγος* (cuvântare, discurs). Folosirea termenului pentru a nominaliza studiul științific al ciupercilor îi aparține naturalistului englez Miles Joseph Berkley, în lucrarea „*The English Flora of Sir James Edward Smith*” Vol. 5., în 1836.

Încă se consideră că ciupercile sunt plante, oamenii rămânând tributari, în această privință, vechii concepții care, timp de milenii, a stat la baza clasificării formelor de viață. Ca un ecou al acestei viziuni ciupercile sunt studiate, la școală, în cadrul orelor de "botanică" și, chiar la facultățile de biologie, micologia (disciplina care studiază ciupercile) ține, de obicei, de catedra de botanică/biologie vegetală.

Așa se face că, deși ciupercile sunt astăzi plasate, în sistematica viețuitoarelor, într-un regn aparte, numai al lor, numit *Fungi* (recunoscându-se, astfel, că ele nu sunt nici plante, nici animale, nici altceva - sunt ciuperci/funghi), confuzia se perpetuează. În primul rând, acestea au un mod de nutriție cu totul diferit: dacă plantele conțin clorofilă și se hrănesc autotrof (preparându-și adică singure hrana - substanțe organice- din carbonul extras din aer, folosind ca sursă de energie lumina), ciupercile, în schimb, descompun și apoi absorb din sol substanțe organice complexe.

Așadar, funcția lor în natură e alta, cu totul diferită de cea a plantelor: dacă plantele sunt producători, ciupercile sunt descompunători, îndeplinind deci un rol opus. Apoi, au moduri de reproducere diferite de cele ale plantelor, cicluri de viață complexe și diferite față de cele din lumea vegetală.

Odată cu progresele microscopiei și ale biochimiei, a venit și marea revelație a faptului că plantele și ciupercile sunt foarte diferite unele față de celelalte mai ales la nivel biochimic și structural. Una dintre caracteristicile de bază ale regnului vegetal (plante) este prezența unor pereți celulari rigizi, constituiți predominant din celuloză, care acoperă pe dinafară membrana celulară și dau rigiditate structurii plantei. Grație lor, plantele se pot ridica deasupra solului, înălțându-se spre lumina solară - sursa lor de energie.

Spre deosebire de lumea vegetală, cea a ciupercilor are ca element distinctiv prezența unor pereți celulari constituiți nu din celuloză, ci din chitină. Chitina este sintetizată și de animale - multe nevertebrate au un exoschelet chitinos; un exemplu la îndemână sunt elitrele (aripile tari) ale cărbușilor, care acoperă și protejează cealaltă pereche de aripi, membranoase, subțiri și transparente - așa că, din cel puțin din punct de vedere biochimic și morfologic, ciupercile sunt mai apropiate de animale decât de plante.

Taxonomia și încadrarea fungilor în diferite clasificări se află într-o continuă modificare, datorită noilor studii bazate pe analiza A.D.N.-ului. Aceste rezultate schimbă clasificări mai vechi bazate pe diferențe morfologice. De asemenea, o anumite specie de ciupercă poate avea denumiri diferite, în funcție de ciclul biologic sau de modul sexuat sau asexuat de reproducere.

O lucrare exhaustivă elaborată în 2007 de un colectiv de 67 de cercetători din mai multe centre propune o variantă mai completă de clasificare.

Astfel, regnul *Fungi* cuprinde 4 încregături.

- Încregătura Chytridiomycota
- Încregătura Zygomycota
- Încregătura Ascomycota
- Încregătura Basidiomycota

Încregăturile Basidiomycota împreună cu Ascomycota alcătuiesc așa-numita familie a ciupercilor superioare (Dikarya). Aici sunt incluse toate ciupercile folosite în mod tradițional în alimentație, cât și cele otrăvitoare (altfel spus comestibile, necomestibile, suspecte și toxice).

Basidiomicetele sunt divizate în trei clase (Pucciniomycotina, Ustilaginomycotina, Agaricomycotina) și două diviziuni separate (Wallemiomycetes, Entorrhizomycetes) care nu constituie clase de sine stătătoare. Conform unei estimări din 2008, această încregătură conține 52 de ordine, 177 de familii, 1589 de genuri și 31.515 specii. Se poate astfel evidenția complexitatea și diversitatea de specii de fungi.

Majoritatea fungilor prezintă câteva trăsături comune, precum structura miceliului, modul de înmulțire și modul de viață.

Aparatul vegetativ al ciupercilor (talul), denumit și *miceliu*, este lipsit de clorofilă și este constituit dintr-o singură celulă (tal unicelular) sau mai multe celule (tal pluricelular).

Miceliul ciupercilor saprofite se dezvoltă în interiorul substratului organic mort din care extrage și descompune nutrienții și produce la suprafață carpozoame (bazidiocarpi), care au forme și mărimi diferite.

Din punct de vedere al relațiilor trofice, ciupercile sunt organisme heterotrofe. Acestea pot fi:

- saprofite
- parazite
- simbiotice (lichenii, ciupercile care realizează micorize).

Nu toate ciupercile se încadrează strict într-una din aceste categorii. Există numeroși fungi, care în mod obișnuit, facultativ sau accidental, sunt și saprofiți și paraziți, așa cum se întâmplă, de exemplu, în cazul ghebelor (*Armillaria mellea*) sau a mucegaiului *Aspergillus*. În funcție de mediul în care trăiesc, există ciuperci în sol, în aer (mai ales spori de mucegaiuri), în apă, precum și pe diferite substraturi organice.

Ciupercile pot fi întâlnite în cele mai diverse condiții de temperatură, presiune, umiditate sau compoziție chimică a substratului. Cea mai mare parte a ciupercilor cunoscute și accesibile publicului larg sunt adaptate unor condiții de mediu aparent comune, în zone calde, umede și întunecoase. Cu toate acestea, membrii aceleiași familii pot fi întâlniți în unele dintre cele mai extreme condiții posibile, unde chiar ideea de viață pare imposibilă.

Caracterul sezonier al recoltării ciupercilor din flora spontană, ca și evidentele calități nutriționale și în unele cazuri medicinale ale acestora au dus la intenția oamenilor de a practica o cultură de tip agricol, intensivă a acestora.

Conform datelor Organizației pentru Hrană și Agricultură a Națiunilor Unite, în anul 2009 cel mai mare producător global de ciuperci a fost China, cu 4,680 milioane de tone, urmată de S.U.A., cu 369.000 tone și Olanda cu 235.000 tone. România ocupă locul 36 mondial, cu aproximativ 7300 de tone.

Micotoxicologia reprezintă ramura micologiei care se ocupă cu analiza și studiul toxinelor produse de către fungi, substanțe denumite micotoxine. Micotoxinele sunt sintetizate de către fungi și sunt toxice pentru vertebrate sau alte specii animale sau vegetale chiar în concentrații foarte mici. Alți metaboliți fungici, cum ar fi etanolul, a căror toxicitate apare doar în concentrații mari, nu sunt considerați ca fiind micotoxine.

Substanțele toxice conținute de către ciupercile otrăvitoare ajung în organism accidental, prin diverse mecanisme legate de cele mai multe ori de confuzia între specii.

Intoxicația cu ciuperci, privită ca un tablou complex de semne clinice, modificări biochimice și alterări funcționale ale organismului, mai este denumită și *micetism* (fr. *mycétisme*, cf. gr. *mykes* – ciupercă).

Intoxicațiile cu ciuperci, prin multitudinea de specii și toxine conținute de acestea, determină o paletă largă de manifestări, fiecare dintre ele având mecanisme patogenice și fiziopatologice distincte. În general însă, putem vorbi de trei sau patru sindroame majore datorate toxicității la nivelul organelor țintă și a cascadei tulburărilor fiziopatologice rezultate din aceasta.

În principal, vorbim despre insuficiența hepatică acută ( fulminantă) cu toate consecințele rezultate de aici, incluzând encefalopatia hepatică, insuficiența renală acută și sindromul gastroenteritic cu dezechilibrele hidroelectrolitice consecutive, care, mai ales la copii mici (0-3 ani) pot evolua sever și necesită intervenție terapeutică promptă.

Sindroamele clinico-biologice din intoxicațiile cu ciuperci pentru care se cunosc mecanismele patogenice și consecințele fiziopatologice sunt împărțite după cum urmează, conform celei mai recente clasificări a lui Diaz (2005):

- 8 sindroame cu debut precoce (timp de latență sub 6 ore), dintre care 4 sunt de tip neurotoxic, 2 gastrointestinale și 2 alergice;
- 3 sindroame cu debut tardiv (6-24 ore), hepatotoxic, nefrotoxic accelerat și eritromelalgia;
- 3 sindroame cu debut întârziat (peste 24 ore), nefrotoxic întârziat, neurotoxic întârziat și rabdomioliza.

Dintre acestea, 4 sunt considerate sindroame noi: sindromul neurotoxic întârziat, sindromul nefrotoxic întârziat, eritromelalgia și rabdomioliza.

### **Sindroame cu debut precoce**

Sindroame neurologice

A.) *Sindromul colinergic, denumit și Muscarinian.* Toxina responsabilă este Muscarina; aceasta nu este modificată rapid de acetilcolinesterază similar cu acetilcolina și produce efecte colinergice câtă vreme concentrația ei nu scade sau nu este antagonizată de atropină.

Toxina induce la nivel celular o depolarizare permanentă prin legare de receptori colinergici – de tip muscarinic (receptorii postganglionari parasimpatici ai mușchilor netezi și glandelor)

B.) *Sindromul glutaminergic sau Pantherinian* (toxina apare în *Amanita pantherina*)

Toxina este un derivat de izoxazol = *acid ibotenic* structural identic cu acidul glutamic, și acționează ca antagonist al receptorului acestuia. *Muscimolul*, denumit și muscazol, are structura identică cu cea a acidului gama-amino butiric (G.A.B.A.) și are efect de antagonist al receptorului acestuia .

C.) *Sindromul epileptogen.*

Toxina responsabilă (monometilhidrazina) se găsește în *Gyromitra Esculenta*. Simptomatologia debutează după circa 2 ore și durează în jur de 2 zile. Cel mai frecvent se întâlnesc convulsiile, de unde și denumirea sindromului.

*D.) Sindromul halucinogen , sindromul Psilocybin .*

Toxinele responsabile de inducerea sindromului sunt psilocina și psilocibina, derivați de triptamină și 5 hidroxil triptamină, antagoniști ai serotoninei. Efectele clinice au similitudini cu efectele acidului lisergic dietil – amida (L.S.D.). Simptomatologia are debut rapid, și dispare după aproximativ 2 ore.

Efectele stimulării receptorilor serotoninici din nucleii substanței reticulate medulare sunt fi de tip halucinogen. Tabloul clinico-biologic cuprinde: euforie, halucinații, tulburări de percepție a timpului și spațiului, midriază, mișcări hiperkinetice, tahicardie , hipertensiune, febră, cefalee, vertij, slăbiciune musculară , anxietate, parestezii, mialgie, hiperpirexie, reacții disforice.

Sindroame gastrointestinale

*A.) Reacția de tip disulfiram sau sindromul coprinian.*

Toxina, denumită coprină, este un derivat ciclopropil glutamic (aminociclopropanol) asemănător disulfiramului care are efecte inhibitoare asupra acetaldehiddehidrogenazei; blochează metabolizarea alcoolului și permite acumularea acetaldehidei. Efectele toxinei dispar după aproximativ 72 de ore.

Tabloul clinic cuprinde: cefalee, vomă, eritem facial, sudorație, dureri toracice, dispnee, palpitații (aritmii, tahicardie), acufene, prostrație.

*B.) Sindromul gastrointestinal.*

În forma comună, poate fi produs de peste 100 de specii de ciuperci. Toxinele implicate în producerea sindromului sunt cel mai adesea substanțe rezinoide, cetone, chinone care determină în formele severe sindrom gastroenteritic cu sindrom de deshidratare acută de diferite grade, șoc hipovolemic ± sindrom hemolitic.

Sindroame alergice .

Se cunosc 2 tipuri de sindroame alergice: de tip hemolitic imun și pneumonic.

Pentru *sindromul hemolitic imun*, ciuperca incriminată este *Paxillus involutus*, cu toxina involutină. Debutul este de tip gastroenteritic, la 3 ore de la ingestie, iar simptomatologia este dominată de anemie hemolitică, hemoglobinurie, insuficiență renală acută.

*Sindromul pneumonic* este declansat de *Lycoperdon* (ce provine din ciuperci de tip Puffball – genurile *Calvatia*, *Calbovista* și *Lycoperdon*) și constă dintr-un sindrom bronhoalveolar alergic răspunzător de insuficiența respiratorie acută .

## **Sindroame cu debut tardiv**

### *Sindromul hepatotoxic.*

Toxinele implicate fac parte din grupul cicloptidelor: amatoxina (toxicitate mare), faloidina (toxicitate medie), virotoxina (deși este considerată fără toxicitate). Amatoxina este responsabilă de 95 % din decesele produse prin intoxicațiile cu ciuperci. Se cunosc 35 specii de ciuperci care conțin amatoxină (10 din grupul Amanita, 9 din grupul Galerina și 16 din grupul Lepiota). Amanita phalloides este frecvent întâlnită în America de Nord și centrul și sudul Europei, iar Amanita virosa – în nordul Europei.

### *A.) Sindromul phalloidian.*

Amatoxina este de 10-20 ori mai toxică decât faloidina. Se absoarbe rapid în tractul gastrointestinal, de unde trece în ficat (în proporție de 60 %). Este transportată activ în hepatocit și apoi este excretată prin bilă. O cantitate semnificativă se reîntoarce în ficat, prin circulația entero-hepatică, fapt ce crește timpul de expunere la toxină. Faloidina este o haptopeptidă ciclică ce distruge membrana celulară prin polimerizare ireversibilă a actinei G și F. Nu se absoarbe în tractul intestinal, dar este răspunzătoare de primele simptome clinice: grețuri, vărsături.

### *B.) Sindromul giromitrian.*

În stomac, giromitrina (toxina incriminată) este rapid hidrolizată în acetaldehidă și N-metil-N-formilhidrazină (M.F.H.), aceasta din urmă fiind convertită lent în N-metilhidrazină (M.H.). M.F.H. inhibă citocromul P450 și glutatationul, cauzând necroză hepatică. M.H. inhibă piridoxinkinaza și interferă cu alte enzime piridoxindependente (cele care sintetizează G.A.B.A.), cu următoarele efecte: convulsii, methemoglobinurie, hemoliză, insuficiență renală acută.

Perioada de latență este de 6-10 ore, în prima fază pacienții prezentând dureri abdominale, vărsături, diaree. Pacienții care primesc concomitant tratament cu izoniazidă pot prezenta în continuarea fazei inițiale delir, convulsii, comă. Mortalitatea este de 2-4 %.

### *Sindromul nefrotoxic accelerat*

Sindromul este descris pentru prima dată în 1992, în S.U.A. și Canada, ciuperca incriminată fiind Amanita smithiana, în Franța, Spania și Italia – Amanita proxima, iar în Japonia - Amanita pseudoporphyria. Acidul 2-amino-4,5-hexadienoic (toxina responsabilă) produce tubulopatie renală cu debut mai rapid decât în cazul intoxicației de tip orelianian, dar cu prognostic mai bun.



### *Eritromelalgia*

A fost descrisă la sfârșitul secolului 19 în Japonia și Coreea de Sud (*Clitocybe acromelalga*) și din 1996 în Franța și Italia (*Clitocybe amoenolens*). Toxina responsabilă (acidul acromelic) produce necroză la nivelul extremităților mâinii, ulcerații ale pielii, acrocianoză.

## **Sindroame cu debut întârziat**

### *Sindromul nefrotoxic întârziat*

Toxina implicată este orelanina (ciuperci din specia *Cortinarius*). Aceasta este convertită în orelină, care are ca principal efect necroza la nivelul sistemului tubular renal. Degenerescența grăsoasă hepatică și inflamația intestinală acompaniază efectul renal. Perioada de latență este foarte lungă (de la 3 zile la 3 săptămâni). La debut pacienții pot prezenta diaree, vomă, dureri abdominale (care durează 24-48 ore), apoi prezintă semne de insuficiență renală acută.

### *Sindromul neurotoxic întârziat*

Se prezintă ca un sindrom de tip encefalopatie convulsivă. A fost descris la pacienții cu istoric de I.R.C., în Germania în 1992 (după consum de *Hapalophilus rutilans*) și Japonia, 2004 (după consum de *Pleurocybella porrigens*).

### *Sindromul de rabdomioliză*

Este descris din 1993 în Franța, principala manifestare fiind miocardita acută, după ingestia de ciuperci din specia *Tricholoma equestre*.

## ***II. Partea specială***

Deși în ultimii ani au fost susținute o serie de campanii de educare a consumatorilor în ceea ce privește pericolul legat de consumul de ciuperci din flora spontană, intoxicațiile cu ciuperci reprezintă în continuare o serioasă problemă de sănătate publică, mai ales atunci când apar la copii, datorită particularităților clinice și de tratament care apar la această grupă de vârstă.

În motivația alegerii temei studiului de față vom trece în revistă ultimele date din literatură legate de incidența acestei afecțiuni. Pentru a ilustra amplitudinea problemei și interesul pe care aceasta îl ridică în mediul academic, este îndeajuns să menționăm că o căutare simplă în baza de date a Bibliotecii Naționale de Medicină a Statelor Unite raportează nu mai puțin de 158 de articole indexate în doar ultimii 5 ani.

Modul în care se produce intoxicația cu ciuperci este diferit la adult față de copil, fiind o zonă unde se poate interveni în profilaxia unor astfel de cazuri. Mecanismele de contact cu toxinele din ciuperci sunt dintre cele mai diverse, însă în toate cazurile o activitate de prevenție prin educație poate reduce numărul îmbolnăvirilor.

În timp ce la adult folosirea în alimentație a ciupercilor culese fără o bună cunoaștere a morfologiei, confuzia de specii este cea mai des întâlnită cale de intoxicare, la copil se raportează de cele mai multe ori ingestia de ciuperci odată cu părinții în timpul meselor comune, precum și accidente legate de consumul neintenționat, mai ales la copii mici, a unor ciuperci găsite întâmplător în timpul activităților nesupravegheate.

O cale relativ nouă de contact cu ciuperci otrăvitoare, cel puțin în țara noastră, este reprezentată de consumul de ciuperci cu potențial halucinogen, sub formă deshidratată sau în combinație cu alte substanțe – așa-numitele etnobotanice, care au cunoscut o largă răspândire în ultimii ani. Cazurile de intoxicații cu ciuperci de acest tip sunt puțin recunoscute sau încadrate sumar în categoria toxicomaniilor, și în consecință subraportate. Incriminate în aceste cazuri sunt ciupercile cu efecte psihotrope, care pot fi din flora spontană a țării noastre, sau importate sub formă uscată, situație în care sunt și mai greu de identificat ca specie.

Datele epidemiologice legate de intoxicațiile cu ciuperci în Europa nu sunt colectate într-un sistem integrat, mai ales în cazul statelor non-membre ale Uniunii Europene.

Tradiția culegerii ciupercilor din flora spontană, mult mai bine dezvoltată în Europa și Asia, generează un număr mai mare de intoxicații, soldate cu aproximativ 50 de decese anual, comparativ cu o medie de 4 decese în America de Nord. În toate țările anglo-saxone tradiția culegerii și consumului ciupercilor sălbatice este foarte puțin dezvoltată, deși în ultimii ani se observă o creștere a interesului față de acestea.

În Europa de Est, datorită tradițiilor locale și nivelului de trai mai scăzut, pe lângă procentul mai mare al populației care trăiește în mediul rural, se întâlnesc mai multe cazuri de intoxicații grave cu ciuperci la copii. Formele minore de intoxicație la copii rămân de multe ori neraportate, datorită adresabilității scăzute a grupurilor expuse la risc. Educația deficitară, lipsa de supraveghere a copiilor sunt factori suplimentari care cresc incidența expunerilor și intoxicațiilor la această grupă de vârstă.

Pentru România, din păcate, în momentul actual nu există un sistem unitar de înregistrare a datelor toxicologice, aici incluzând și consumul de ciuperci otrăvitoare. În ultimii ani au apărut o serie de inițiative de aliniere la standardele europene, cum ar fi faptul că la Spitalul „Grigore Alexandrescu” din București există o Secție Clinică de Toxicologie, la care adresabilitatea este cel puțin regională. Asociat acestei clinici funcționează linia telefonică TOXAPEL, rezultatul efortului specialiștilor din cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”. Pe lângă baza de date clinice deja existentă, cazurile raportate pe această cale sunt înregistrate și stocate pentru studiul științific. Datele existente se referă la aspecte legate de studii locale sau regionale. În țara noastră sunt cunoscute la momentul actual mai mult de 50 de specii de ciuperci otrăvitoare, iar consumul de ciuperci culese și consumate din surse necontrolate este în continuare foarte ridicat.

### **Insuficiența hepatică acută în intoxicațiile cu ciuperci la copii**

Intoxicația cu ciuperci la copii include forme de gravitate variabilă, în funcție de tipul și cantitatea toxinei ingerate. Cea mai severă afectare apare în cazul intoxicațiilor cu ciuperci conținând amanitine, care duc la insuficiență hepatică de diferite grade, responsabilă de majoritatea deceselor după consumul de ciuperci otrăvitoare. După ingestie și absorbția intestinală, toxinele produc leziuni ale peretelui nuclear și celular, cu dezorganizarea structurală a acestora. Sinteza proteică de la nivel hepatic este inhibată prin blocarea de către acestea a A.R.N. polimerazelor II și III, lucru care face ca repararea leziunilor apărute la nivel celular sau subcelular să devină imposibilă.

## **Insuficiența renală acută în intoxicațiile cu ciuperci la copii**

În cadrul tabloului clinic al intoxicațiilor cu ciuperci la copii, insuficiența renală apare în stadiile tardive ale intoxicațiilor cu micotoxine hepatotoxice, acela al insuficienței hepato-renale, sau ca și entitate clinică independentă, în cazul ingestiei de toxine cu acțiune nefrotoxică directă, așa cum este orellanina (sindromul paraphalloidian, orellanian) .

## **Sindromul de deshidratare acută la copii**

Poate să apară asociat oricărei forme de intoxicație cu ciuperci la copil, fiind consecința pierderilor lichidiene masive prin vărsături, diaree, și ulterior prin lipsa de aport oral. Metabolismul mai activ al copilului, mai ales la sugar, unde rata schimburilor de apă raportat la unitatea de greutate de corporală este de trei ori mai mare decât la adult , face ca homeostazia apei să fie mult mai fragilă, cu instalarea mai rapidă a sindromului de deshidratare. Sindromul de deshidratare acută reprezintă de cele mai multe ori singura consecință clinică a intoxicațiilor cuprinse în grupa sindromului gastroenteritic.

## **Tratamentul intoxicațiilor cu ciuperci la copii – date actuale**

Obiectivele tratamentului în intoxicația cu ciuperci la copii sunt reprezentate de :

- Prevenirea sau scăderea absorbției toxinei din tractul gastrointestinal și promovarea eliminării acesteia.
- Scăderea concentrației serice a toxinelor, scurtarea intervalului de timp în care celulele susceptibile la leziuni sunt „expuse” la acestea.

## **Detoxifierea**

### **a. Detoxifierea primară**

Presupune intervenții terapeutice care au drept scop scăderea absorbției toxinelor conținute în ciuperci. Este utilă în primele ore de la ingestie, atunci când se presupune că în sistemul digestiv mai există resturi alimentare nedigerate și neabsorbite, și este de dorit să fie efectuată în mediu medicalizat, sau măcar asistată la domiciliu de personal calificat.

## **b. Detoxifierea secundară**

Are drept obiectiv îndepărtarea toxinelor din intestin sau din circulația sangvină. Printre metodele folosite se numără:

Detoxifierea orală sau enterodializa reprezintă administrarea orală repetată a cărbunelui activat, care cuplează toxinele eliminate în intestin prin bilă, întrerupând ciclul hepatoenteral al acestora.

Detoxifierea urinară se realizează prin forțarea diurezei . Metoda are indicație de a fi folosită în situațiile în care nu apare afectare renală severă, și intensifică eliminarea renală a toxinelor prin administrarea de diuretice, în paralel cu suplimentarea aportului lichidian parenteral.

Detoxifierea extracorporeală

Are următoarele obiective:

- ✓ Eliminarea toxinelor inițiale (amatoxina, phalloidina).
- ✓ Eliminarea toxinelor secundare are drept scop îndepărtarea din circulație a citokinelor cu efect citotoxic eliberate din celulele Kupfer, stelate și sinusoidale, care contribuie și ele la instalarea și progresia insuficienței hepatice.
- ✓ Stimularea regenerării hepatice prin eliminarea inhibitorilor creșterii (Interleukina 1).
- ✓ Stabilizarea din punct de vedere hemodinamic a pacientului.
- ✓ Evitarea transplantului hepatic în regim de urgență.

Detoxifierea extracorporeală se poate realiza prin hemodializă, dializă peritoneală sau hemoperfuzia pe coloană de cărbune activat. Se folosește doar în cazurile în care intoxicația a avut loc cu maximum 36 - 48 de ore anterior internării, deoarece după acest interval de timp concentrația sangvină a micotoxinelor este mult prea scăzută ca să mai justifice utilizarea metodei.

## **c. Administrarea de antidoturi**

Antidotul este o substanță administrată cu scopul de a contracara o otrăvire. Termenul provine din grecescul *αντιδιδοναι* – *antididonai*, care se traduce prin “dat împotriva”.

## **Tratamentul fiziopatologic al “marilor insuficiențe”**

### **Tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică severă datorată intoxicațiilor cu ciuperci în mediul prespitalicesc și Unitatea de primiri Urgențe**

- Resuscitare hidro-electrolitică, monitorizare.
- Deoarece pacienții se prezintă la câteva zile după ingestie, măsurile de decontaminare gastrică (lavaj gastric, administrarea de cărbune activat) sunt destul de puțin eficiente. Dacă ingestia este recentă, administrarea de cărbune activ se poate dovedi eficientă, cu excepția cazurilor cu sindrom emetic recent sau alterarea stării de conștiență.
- Corectarea deshidratării și tratamentul șocului.
- Monitorizarea diurezei.
- Administrarea de antiemetice pentru tratarea eventualei stări de greață sau a vărsăturilor.
- Benzodiazepine urmate de fenitoin pentru convulsii.
- Hemodializa în urgență poate fi necesară pentru cazurile cu insuficiență renală fulminantă sau diselectolemii severe. Hemoperfuzia sau hemodializa precoce au fost propuse în schema de tratament și precoce după ingestie, chiar dacă nu există semne de afectare renală, însă nu există date concrete care să susțină eficiența acestora.

### **Tratamentul insuficienței hepatice acute (I.H.A.) sau insuficienței hepatice fulminate (I.H.F.) – date actuale**

Cel mai important aspect al managementului pacienților cu I.H.A. este terapia intensivă adecvată. Pacienții cu encefalopatie grad II sau mai severă trebuie să fie transferați în unitatea de terapie intensivă, pentru monitorizare. Pe măsura progresiei encefalopatiei, protecția căilor aeriene devine importantă.

Cei mai mulți pacienți cu I.H.A. tind să prezinte un grad oarecare de insuficiență circulatorie. O atenție crescută trebuie să fie acordată monitorizării hemodinamicii, balanței hidrice, parametrilor metabolici și supravegherii infecțiilor.

O bună nutriție și diagnosticul precoce al unor eventuale hemoragii digestive sunt de asemenea importante. Colagulograma, hemograma, și probele metabolice se vor evalua frecvent.

Terapia intensivă trebuie să includă și recunoașterea și tratamentul precoce al complicațiilor.

### **Sisteme artificiale de substituție hepatică**

Se împart în 2 categorii majore – biologice ( bioartificiale) sau nonbiologice.

- Ficatul bioartificial este compus dintr-un cartuș de dializă care conține hepatocite de porcine sau alte mamifere în spațiile extracapilare. Aceste dispozitive au fost evaluate prin mai multe studii. Un studiu multicentric a raportat supraviețuire pe termen scurt îmbunătățită la pacienții cu I.H.A. tratați cu un ficat artificial bazat pe hepatocite porcine.
- Sisteme extracorporeale nonbiologice de susținere hepatică , cum ar fi hemodializa, hemofiltrarea, hemoperfuzia prin cărbune activat, plasmafereza, și transfuzii complete au fost de asemenea folosite. Aceste metode realizează o substituție hepatică temporară, până când un donator compatibil este identificat. Deși hemoperfuzia pe cărbune activ sau alte substanțe inerte oferă un grad de detoxifiere, funcția de sinteză a ficatului nu poate fi substituită.
- Printre sistemele de susținere hepatică studiate, dializa cu albumine pe sistem de absorbție recirculant (Molecular Adsorbent Recirculating System M.A.R.S.) , este una dintre cele mai bine studiate. În acest sistem, sângele este dializat printr-o membră impregnată cu albumine, contra unei soluții 20% de albumine. Rășinile schimbătoare de anioni și cărbunele activat din circuit epurează și regenerează dializatul de albumine. Studii clinice au demonstrat că acest sistem ameliorează hiperbilirubinemia și encefalopatia.
- Două alte sisteme bazate pe extragerea toxinelor legate de albumine, numite Prometheus, care folosește principiul separației și absorbției plasmelor fracționate (Fractional Plasma Separation and Adsorption F.P.S.A.), respectiv dializa albuminelor cu pasaj unic (Single Pass Albumin Dialysis S.P.A.D.) sunt la ora actuală evaluate prin studii clinice.

## **Tratamentul chirurgical**

Transplantul ortotopic de ficat rămâne singura metodă efectivă de tratament a I.H.F. în stadii avansate, fără răspuns la terapia clasică. Această opțiune este de ales la orice pacient care este diagnosticat cu I.H.F., indiferent de etiologie, incluzând aici și intoxicațiile cu ciuperci. I.H.F. este indicația pentru care se realizează 11-13% din transplantele hepatice, și duce la o semnificativă îmbunătățire a prognosticului vital.

## **Tratamentul insuficienței renale acute în intoxicațiile cu ciuperci la copii**

- Tratamentul agresiv trebuie instituit la cele mai precoce semne de insuficiență renală. O mare parte din parenchimul renal poate fi deja distrus înainte de a se manifesta orice modificare a parametrilor biochimici, deoarece relația dintre rata de filtrare glomerulară și nivelul creatininei serice este exponențială, nu lineară.
- Creșterea valorilor creatininei serice poate să nu fie evidentă până în stadiul în care 50% din rata de filtrare glomerulară este pierdută. În acest stadiu, recunoașterea prezenței leziunilor renale acute și inițierea rapidă a terapiei, cu scopul de a minimiza distrugerea masei renale funcționale restante sunt esențiale. Acest lucru poate să ajute la refacerea parenchimului deja afectat. Stoparea și refacerea daunelor pot fi realizate doar prin identificarea precisă a cauzei și instituirea terapiei adecvate. Menținerea normovolemiei și corecția modificărilor biochimice sunt scopurile principale ale tratamentului. De asemenea, toate medicamentele cu eliminare renală trebuie evitate, sau dozele trebuie ajustate în consecință. Este importantă și corectarea acidozei prin administrare de bicarbonat.
- Hiperpotasemia, care poate avea potențial letal, trebuie tratată prin scăderea aportului de potasiu, întârzierea absorbției la nivelul mucoasei intestinale prin substanțe specifice (rășini fixatoare), controlând canalele celulare, sau prin dializă.
- Corectarea modificărilor hematologice ( anemie, trombocitoză/trombocitopenie), solicită de asemenea măsuri adecvate.

## **Tratamentul sindromului de deshidratare acută în intoxicațiile cu ciuperci la copii**

Corecția sindromului de deshidratare acută la copil este parte a terapiei complexe adresate intoxicațiilor cu ciuperci. Metoda de administrare și cantitatea diferitelor soluții folosite se vor alege în funcție de gradul de deshidratare, vârsta și cooperabilitatea pacientului, starea de conștiență, starea de nutriție a pacientului, tipul de intoxicație.



## Rehidratarea orală

Indicată în formele ușoare și medii, este o cale simplă, comodă și bine tolerată de către pacient, cu costuri și riscuri reduse.

Obiectivele rehidratării sunt:

- Asigurarea aportului de electroliți, pentru a suplini pierderile de sodiu, potasiu, clor
- Previne instalarea acidozei metabolice prin aportul de bicarbonat
- Asigurarea de aport caloric
- Stimulează absorbția enterală de sodiu prin aport de glucoză
- Respectă osmolaritatea intraluminală

## Rehidratarea parenterală

Indicații:

- ✓ Deshidratare severă
- ✓ Sindrom de deshidratare indiferent de grad, care asociază :
  - Convulsii
  - Tulburări de deglutiție
  - Tulburări ale stării de conștiență
  - Vărsături incoercibile
  - Meteorism abdominal / ileus
  - Nou-născut

## **Studiul clinic**

### **Obiectivele studiului clinic**

- a) Colectarea datelor actuale care să evidențieze incidența intoxicațiilor cu ciuperci la copii pe un eșantion reprezentativ la nivel național.
- b) Evaluarea multianuală a numărului de intoxicații cu ciuperci, studiul variației incidenței acestora pe parcursul lunilor unui an calendaristic.

- c) Cercetarea tipului de adresabilitate a pacienților, ținând cont de specificul centrelor de unde au fost selectate cazurile, și de asemenea de faptul că acestea sunt clinici universitare și centre regionale de excelență.
- d) Studiul corelațiilor între tipurile de intoxicație și parametri ca: vârsta, sex, mediu de proveniență, anotimp, mod de preparare, cunoscute fiind variațiile individuale ale manifestărilor clinice și a gravității simptomatologiei în funcție de aceștia.
- e) Studiul legăturii dintre gravitatea intoxicației și vârsta, sexul și particularitățile de metabolizare ale bolnavului.
- f) Cercetarea unor eventuali parametri care să coreleze gradul de toxicitate al ciupercii ingerate cu anotimpul în care sunt culese sau cu modul de preparare.
- g) Conturarea unor grupe de semne și simptome specifice pentru tipurile de intoxicații, pe cazuistica studiată și compararea acestora cu datele din literatură.
- h) Definirea unor eventuale corelații între grupele de vârstă, mediul de proveniență al pacienților și gradul de severitate al intoxicației cu ciuperci.
- i) Evaluarea evoluției și prognosticului la tipurile de intoxicație în cadrul lotului de pacienți incluși în studiu.
- j) Evaluarea factorilor de prognostic grav în intoxicațiile mortale sau cu potențial de letalitate la cazuistica studiată.
- k) Studiul perioadei de internare în spital a pacienților, variația acesteia în funcție de parametrii clinico-biologici.
- l) Estimarea prognosticului la distanță.
- m) Precizarea rolului metodelor moderne de detoxifiere extracorporeală și a rezultatelor folosirii acestora.
- n) Evaluarea mortalității în intoxicațiile cu ciuperci, selectarea de factori de prognostic negativ prezenți la grupul de pacienți cu evoluție spre deces.

## Material și metodă

Studiul efectuat a fost de tip longitudinal retrospectiv, multicentric.

Datele obținute provin din: Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu (Facultatea de Medicină „Victor Papilian” Sibiu), Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu ” București (Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București), Clinica Pediatrie II Cluj-Napoca (Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca). Perioada studiată a fost stabilită între ianuarie 2009 – iunie 2013. Datele colectate au fost preluate din foile de observație clinică ale pacienților și din biletele de ieșire.

*Criteriul de includere* în studiu a fost termenul de intoxicație cu ciuperci prezent în diagnosticul la externare.

*Criterii de excludere* au fost reprezentate de absența diagnosticului de intoxicație de ciuperci, transferul pacienților în cursul internării în alte servicii.

În urma aplicării acestor criterii, a rezultat creat un lot de studiu care a cuprins un număr de 146 de cazuri. Au fost urmăriți și prelucrați statistic spre interpretare următorii parametri:

- ✓ Vârsta pacienților
- ✓ Sexul pacienților
- ✓ Mediul de proveniență
- ✓ Luna internării, variația anuală a numărului de intoxicații
- ✓ Tipul ciupercii care a produs intoxicația
- ✓ Modul de preparare a ciupercii
- ✓ Prezența simptomelor la anturaj
- ✓ Tipul de adresabilitate
- ✓ Perioada de latență de la ingestie până la apariția simptomelor și prezentarea la medic / internarea în spital
- ✓ Simptomele la debut și la internare
- ✓ Modificările probelor de laborator
- ✓ Tratamentul urmat
- ✓ Perioada de internare
- ✓ Evoluția simptomatologiei și a parametrilor de laborator
- ✓ Mortalitatea în lotul studiat.

## Rezultate și discuții

### Sexul pacienților

Din totalul de 146 pacienți incluși în studiu, 79 au fost de sex masculin, iar 67 de sex feminin.

Sex masculin	79 pacienți	54,11%
Sex feminin	67 pacienți	45,89%
Total	146	100%

Se remarcă o ușoară diferență în favoarea cazurilor de intoxicații la sexul masculin. Grupurile de băieți tind să imite mai frecvent obiceiurile adulților, mai ales cele legate de viața în mediul natural, comportamentele de tip culegător-vânător.

### Distribuția pe grupe de vârstă a pacienților

Distribuția pe grupe de vârstă a pacienților din grupul studiat a fost următoarea:

Grupă de vârstă	Nr. pacienți	Procent
0-1 ani	1	0,68%
1-2 ani	9	6,16%
2-3 ani	5	3,42%
3-4 ani	6	4,11%
4-5 ani	8	5,48%
5-6 ani	13	8,90%
6-7 ani	5	3,42%
7-8 ani	14	8,59%
8-9 ani	9	6,16%
9-10 ani	12	8,22%
10-11 ani	9	6,16%
11-12 ani	7	4,80%
12-13 ani	7	4,80%
13-14 ani	14	8,59%
14-15 ani	8	5,48%
15-16 ani	7	4,80%
16-17 ani	7	4,80%
17-18 ani	5	3,42%

47 de cazuri (32,19% din total) de intoxicații au fost tratate la copiii de vârstă preșcolară, 0-7 ani. Pentru acest subgrup, mecanismul de otrăvire este reprezentat fie de ingestia accidentală a ciupercilor în cazul copiilor lăsați nesupravegheați, fie de consumul împreună cu aparținătorii a ciupercilor culese și preparate pentru masa comună.

72 de intoxicații (49,32% din total) s-au produs la copii cu vârste între 7 și 14 ani. În acest caz apare posibilitatea ingestiei unor ciuperci culese din flora spontană, după exemplul părinților, dar fără o bună cunoaștere a morfologiei acestora.

Toate celelalte căi de otrăvire menționate mai sus rămân posibile, lucru care explică și procentul cel mai mare dintre cazuri care se regăsesc în această grupă.

27 de intoxicații (18,49% din total) au fost întâlnite la grupa de vârstă 14-18 ani. Educația începe să capete un rol important în acest caz, motiv pentru care ingestia de ciuperci otrăvitoare apare mai rar, de obicei prin confuzia de specii. Mecanismele de producere a intoxicației sunt relativ identice cu cele raportate la populația adultă.

Procentul mare de cazuri întâlnite la vârste mici permite formularea următoarei concluzii de etapă: obiceiurile culinare, nivelul de trai și educațional scăzut al aparținătorilor, absența unei supravegheri permanente a copilului expun la riscul unei intoxicații cu ciuperci, chiar și la copii de vârste foarte mici. Numărul ușor scăzut comparativ cu datele din literatură al intoxicațiilor la preșcolari din grupul studiat de noi poate fi explicat fie printr-o lipsă de raportare (forme minore care nu sunt recunoscute și înregistrate ca atare, cazurile tratate la domiciliu sau în ambulator), fie prin erori de codare a diagnosticului.

### **Mediul de proveniență**

50 de pacienți provin din mediul urban (34,25%), și 96 din mediul rural (65,75%).

Diferența dintre cele două grupuri este statistic semnificativă, lucru care ne face să afirmăm că în lotul nostru mediul de proveniență predominant al pacienților este cel rural.

Din datele prezentate reiese că cele mai multe otrăviri se produc în mediul rural. În cazul României, structura demografică a populației este de 55,2% în mediul urban și 44,8% în mediul rural .

Cu toate acestea, numărul intoxicațiilor este net mai mare în mediul rural. Explicația provine din obiceiurile alimentare ale populației rurale, obișnuită să culeagă și să consume o serie de produse ale florei sălbatice, inclusiv ciuperci. Lipsa de educație și necunoașterea corectă a morfologiei duc la ingestia unor specii otrăvitoare, cu toate consecințele care derivă din aceasta.

Accesul mai ușor la zone de pădure sau pajiști facilitează contactul cu ciupercile al persoanelor din mediul rural. O parte dintre acestea vor fi păstrate pentru uz propriu, iar o parte pot fi încă comercializate în piețe și oboare, fără o verificare temeinică a acestora de către specialiști. Aceasta este una din căile comune de proveniență a ciupercilor otrăvitoare pentru populația urbană.

### **Perioada internării**

Variația numărului de cazuri în funcție de an a fost următoarea:

Anul	Număr cazuri
2009	35
2010	43
2011	11
2012	28
2013	29

Media anuală a numărului de cazuri este de 29,2 +/- 11,8 cazuri pe an, cu un maxim de 43 de cazuri în 2010 . Se observă un minim de incidență în anul 2011.

Distribuția pe centre, respectiv arii geografice a fost următoarea:

Anul	Sibiu	București	Cluj-Napoca	Total
2009	10	8	17	35
2010	6	12	25	43
2011	3	4	4	11
2013	1	10	17	28
2013	10	7	12	29

Variația geografică a respectat evoluția anuală legată de temperatură și precipitații, neexistând diferențe semnificative statistic între numărul de cazuri raportate în cele trei centre incluse în studiul clinic. Deși acestea se află situate în zone geografice diferite ca altitudine, forme de relief adiacente sau climat general, numărul de cazuri a depins doar de caracteristicile climatice generale ale țării noastre.

Numărul de cazuri de intoxicații raportate și tratate în mediul spitalicesc este legat în mod direct de ciclul biologic al ciupercilor. Astfel, lunile iunie-iulie, care sunt cele mai ploioase, respectiv sunt printre lunile cu cele mai mari valori termice, sunt lunile în care s-au înregistrat cele mai multe intoxicații cu ciuperci otrăvitoare. Cumulat, în aceste două luni s-au înregistrat mai mult de jumătate dintre cazurile cuprinse în studiu (85 de cazuri - 58,22% din total).

### **Adresabilitate**

Un număr de 71 de pacienți (48,63%) s-a internat prin prezentare directă la camera de gardă a clinicii de pediatrie, în timp ce 75 de pacienți (51,37%) au fost transferați din alte spitale sau internați prin trimitere de la cabinetul de medicină de familie.

Repartiția cazurilor care s-au prezentat direct la camera de gardă a spitalului sau au fost transferate din alte spitale sau centre de premanență (medic de familie) a fost aproximativ egală. În condițiile în care în cele mai multe dintre situații inițierea rapidă a tratamentului specific, sau în cazurile grave folosirea metodelor avansate de epurare au o influență vitală asupra prognosticului, recunoașterea de către specialiștii din medicina primară a situațiilor cu potențial sever (sindroame de tip hepatotoxic, nefrotoxic) este foarte importantă.

### **Asocierea simptomelor la alte persoane**

Atunci când ciupercile sunt consumate în familie, gătite, după ce au fost culese din flora spontană, simptomele sunt prezente în cele mai multe dintre cazuri la toți membrii, în grade diferite de gravitate.

Dacă ciuperca otrăvitoare a fost ingerată accidental (de cele mai multe ori crudă), de către copii mici sau în urma confuziei de specii, manifestările clinice sunt prezente doar la victimă, și de multe ori acestea sunt formele cele mai severe, deoarece doza/ kilogram corp este cea mai mare. De asemenea, modul de gătire influențează distribuția și gravitatea simptomatologiei.

În lotul nostru simptome asemănătoare au fost prezente la alte persoane care au consumat ciupercile în 45 dintre cazuri (31%), sau au fost limitate la persoana tratată în 101 de cazuri (69%).

### **Proveniența ciupercilor ingerate, modul de preparare**

Așa cum era de așteptat, majoritatea cazurilor – 142 (97,26%) au prezentat simptomatologia după ingestia de ciuperci culese din flora spontană, sau cumpărate de la vânzători – culegători (din piețe de obicei); în 4 cazuri (2,74%) simptomatologia a debutat după ingestia de ciuperci de cultură (afirmativ, pe baza datelor anamnestice). În aceste cazuri poate fi vorba fie de o toxiinfecție asociată condițiilor igienice precare de preparare, fie de o intoleranță digestivă cu sindrom dispeptic consecutiv, fie de nerecunoașterea consumului de ciuperci sălbatice, motiv pentru care cazurile nu au fost excluse din lotul nostru.

Modul de preparare al ciupercilor poate influența doar gradul de severitate al intoxicației, în sensul că o ciupercă otrăvitoare poate fi consumată de un singur individ atunci când este preparată pane sau friptă pe plită / grătar; atunci când este preparată ca tocăniță / salată, împreună cu alte ciuperci netoxice și consumată de mai mulți indivizi, toxicitatea acesteia este împărțită între indivizii care o consumă. Prin același mecanism, legat de distribuția dozei, simptomele pot să apară doar la o persoană, sau la mai multe persoane din anturaj, care au consumat împreună același preparat.

Intoxicația la copii poate urma ambele tipare: la copiii mici ingestia este accidentală, a unei ciuperci crude, iar simptomele sunt limitate la un pacient, sau la copii mai mari, care consumă și ciuperci gătite împreună cu restul familiei, situație în care simptomele apar la tot grupul, uneori însă de intensitate mai scăzută. În grupul nostru, majoritatea cazurilor de intoxicații la copii au apărut după ingestia de ciuperci preparate (119 cazuri – 81,5%).

### **Perioada de latență a intoxicației**

Datorită numărului relativ redus de sindroame întâlnite în practică și a dificultății obținerii de date anamnestice exacte, pacienții din grupul de studiu au fost împărțiți două grupuri, cu perioadă de latență scurtă (perioada de timp de la ingestie la apariția simptomelor clinice sub 6 ore), și respectiv cu perioadă de latență lungă (perioada de timp de la ingestie la apariția simptomelor clinice peste 6 ore).



	Număr	%
Perioadă scurtă de latență	111	76,03%
Perioadă lungă de latență	35	23,97%

### **Încadrarea cazurilor în sindroame clinico-biologice**

Pe baza timpului de latență, a simptomatologiei clinice și a modificărilor biochimice decelate pe parcursul internării, pacienții au fost incluși în următoarele tipuri de sindroame:

Sindrom	Nr. cazuri	Procent din total
Muscarinian	9	6,16%
Pantherinian	3	2,06%
Psihotrop	5	3,42%
Gastroenteritic	94	64,38%
Phalloidian	31	21,24%
Orellanian	4	2,74%

### **Modificări ale parametrilor de laborator**

Din totalul de 146 de pacienți, un număr de 39 au prezentat alterări ale probelor de laborator (26,71%) legate de funcția hepatică. În cadrul grupului cu sindrom de tip phalloidian, la 29 dintre pacienți (93,55%) s-au evidențiat modificări ale funcției hepatice.

Probele de laborator legate de alterarea funcției renale au fost modificate la 21 de pacienți din lotul studiat (14,38 %). Cauzele pot fi legate de un sindrom de deshidratare (insuficiență de cauză prerenală), de acțiunea directă a nefrotoxinelor din cadrul sindromului orellanian (toate cele 4 cazuri), sau de insuficiența hepato-renală din fazele avansate ale intoxicațiilor severe.

## **Durata de spitalizare**

Durata medie de spitalizare a fost de 4,06 +/- 1,82 zile, cu extreme la 1 zi (2-4 ore), respectiv 23 zile. Cele mai multe cazuri au necesitat o perioadă de internare mai mare de 96 de ore (45 de pacienți, 30,82% din total), urmate de cazurile cu o durată a spitalizării cuprinsă între 48-72 de ore (41 pacienți, 28,08% din total).

Media cea mai scăzută a duratei internării apare la pacienții tratați pentru sindroame de tip gastroenteritic (94 pacienți, medie de 1,98 zile). În multe dintre cazuri atitudinea a fost de detoxifiere primară și tratament suportiv, urmată de o scurtă perioadă de supraveghere. Dacă starea generală a pacienților a permis-o, externarea s-a făcut relativ repede.

La polul opus se află pacienții internați cu sindrom de tip orellanian (4 cazuri, durată medie de spitalizare de 7,81 zile). Aceștia au necesitat ședințe multiple de hemodializă, urmate de o supraveghere mai prelungită în vederea evaluării în dinamică a funcției renale.

În cazurile externate cu diagnosticul de sindrom phalloidian, perioada medie de internare a fost relativ scurtă (5,32 zile în medie). Modificările de insuficiență hepatică severă au avut un caracter fulminant în cazurile soldate cu decese (medie a duratei de spitalizare pentru cazurile cu evoluție spre deces de 3,33 zile). De reținut însă că aceste cazuri au ajuns în centrul universitar unde au fost tratate după o perioadă relativ lungă de latență, și marea majoritate după o internare prealabilă într-un spital orășenesc sau județean.

## **Evoluție, decese**

În lotul studiat, s-a consemnat un număr de 9 decese (6,16 %).

Rata globală a deceselor după intoxicația cu ciuperci variază în diverse studii între 0,2% și 6,8%. Procentul relativ ridicat înregistrat în grupul nostru este legat de faptul că lotul de studiu a cuprins cazurile tratate în centre specializate, cu absorbție regională a formelor severe.

La restul de cazuri (137 - 93,84%) evoluția a fost spre vindecare, o mențiune specială fiind de făcut pentru cele 4 cazuri de sindrom orellanian, care au prezentat recuperare funcțională totală, fără semne de insuficiență renală cronică.

Toate cazurile de deces s-au produs prin insuficiență hepatică acută, în cadrul sindromului phalloidian (29,03% rata de deces în interiorul grupului). Alte studii asupra intoxicației cu ciuperci din speci Amanita raportează rate de deces foarte variate, de la 1,9% , până la 63,63% . Variația provine din posibilitățile de tratament ale diferitor centre, care pot varia de la tratamentul clasic de detoxifiere și suportiv, până la sistemele moderne de epurare extrarenală și accesibilitatea la un centru de transplant hepatic.

Există o corelație statistic semnificativă între numărul de intoxicații raportat pe ani și numărul de decese. Este evident ca în anii cu condiții climaterice favorabile și recolte mari de ciuperci sălbatice, probabilitatea intoxicațiilor este mai mare, și implicit a cazurilor cu evoluție gravă.

În grupul pacienților care au avut o evoluție spre deces, durata medie de latență de la ingestie până la apariția simptomelor și internare a fost de  $2 \pm 0,33$  zile.

Din cei 9 pacienți, 7 (77,7%) au fost internați prin transfer din alte spitale unde nu exista posibilitatea de a se iniția proceduri de epurare.

Tratamentul cazurilor a inclus pentru 8 din cei 9 pacienți și o metodă de epurare extrarenală, pe lângă tratamentul suportiv.

Durata de spitalizare în acest grup a fost de 3,33 zile. La acest interval se adaugă perioada petrecută în spitalele de unde s-a făcut transferul (în 7 din 9 cazuri). Recunoașterea insuficienței hepatice fulminante și inițierea cât mai rapidă a unui tratament agresiv pot scădea rata mortalității.

## Concluzii

1. Intoxicațiile cu ciuperci reprezintă o serioasă problemă de sănătate publică, mai ales atunci când apar la copii, datorită numărului de cazuri care este în continuare crescut, și a particularităților clinice și de tratament care apar la această grupă de vârstă.
2. Intoxicațiile la copii includ forme de gravitate variabilă, în funcție de tipul și cantitatea toxinei ingerate. Cea mai severă afectare apare în cazul intoxicațiilor cu ciuperci conținând amanitine, care duc la insuficiență hepatică de diferite grade, responsabilă de majoritatea deceselor după consumul de ciuperci otrăvitoare.
3. În lotul nostru s-a evidențiat o ușoară diferență a incidenței intoxicațiilor cu ciuperci la copii legată de sex, cu 79 pacienți de sex masculin (54,11% ) față de 67 de sex feminin (45,89%).
4. 47 de cazuri (32,19% din total) de intoxicații au fost tratate la copii de vârstă preșcolară, 0-7 ani. 72 de intoxicații (49,32% din total) s-au produs la copii cu vârste între 7 și 14 ani. 27 de intoxicații (18,49% din total) au fost întâlnite la grupa de vârstă 14-18 ani.
5. Obiceiurile culinare, nivelul de trai și educational scăzut al aparținătorilor, absența unei supravegheri permanente a copilului expun la riscul unei intoxicații cu ciuperci, chiar și la copii de vârste foarte mici. Numărul ușor scăzut comparativ cu datele din literatură al intoxicațiilor la preșcolari din grupul studiat de noi poate fi explicat fie printr-o lipsă de raportare (forme minore care nu sunt recunoscute și înregistrate ca atare, cazurile tratate la domiciliu sau în ambulator), fie prin erori de codare a diagnosticului.
6. 50 de pacienți au provenit din mediul urban (34,25%), și 96 din mediul rural (65,75%). În lotul nostru mediul de proveniență predominant al pacienților este cel rural.
7. Media anuală a numărului de cazuri este de 29,2 +/- 11,8 cazuri pe an, cu un maxim de 43 de cazuri în 2010 . Se observă un minim de incidență în anul 2011.

8. Variația geografică a respectat evoluția anuală legată de temperatură și precipitații, neexistând diferențe semnificative statistic între numărul de cazuri raportate în cele trei centre incluse în studiu. Deși acestea se află situate în zone geografice diferite ca altitudine, forme de relief adiacente sau climat general, numărul de cazuri a depins doar de caracteristicile climatice generale ale țării noastre.
9. Numărul de cazuri de intoxicații raportate și tratate în mediul spitalicesc este legat în mod direct de ciclul biologic al ciupercilor. Astfel, lunile iunie-iulie, care sunt cele mai ploioase, respectiv sunt printre lunile cu cele mai mari valori termice, sunt lunile în care s-au înregistrat cele mai multe intoxicații cu ciuperci otrăvitoare. Cumulat, în aceste două luni s-au înregistrat mai mult de jumătate dintre cazurile cuprinse în studiu (85 de cazuri - 58,22% din total).
10. Repartiția cazurilor care s-au prezentat direct la camera de gardă a spitalului sau au fost transferate din alte spitale sau centre de premanență (medic de familie) a fost aproximativ egală.
11. În lotul nostru simptome asemănătoare au fost prezente la alte persoane care au consumat ciupercile în 45 dintre cazuri (31%), sau au fost limitate la persoana tratată în 101 de cazuri (69%).
12. Majoritatea cazurilor – 142 (97,26%) au prezentat simptomatologia după ingestia de ciuperci culese din flora spontană, sau cumpărate de la vânzători – culegători (din piețe de obicei); în 4 cazuri (2,74%) simptomatologia a debutat după ingestia de ciuperci de cultură (afirmativ, pe baza datelor anamnestice). În aceste cazuri poate fi vorba fie de o toxiinfecție asociată condițiilor igienice precare de preparare, fie de o intoleranță digestivă cu sindrom dispeptic consecutiv, fie de nerecunoașterea consumului de ciuperci sălbatice.
13. În funcție de gradul de preparare termică, ciupercile au fost gătitе sub diverse forme în 119 de cazuri (82%), și ingerate crude în 27 cazuri (18%). În grupul nostru, majoritatea cazurilor de intoxicații la copii au apărut după ingestia de ciuperci preparate (119 cazuri – 81,5%).
14. Predominante în grupul studiat au fost intoxicațiile aparținând sindroamelor cu perioadă scurtă de latență (111 cazuri – 76,3% din total).
15. Majoritatea intoxicațiilor au prezentat sindrom clinico-biologic de tip gastroenteritic (94 cazuri – 64,38% din total).

16. Celelalte tipuri de sindroame au fost reprezentate astfel: sindrom phalloidian 31 cazuri (21,24%), sindrom muscarinian 9 cazuri (6,16%), sindrom psihotrop 5 cazuri (3,42%), sindrom orellanian 4 cazuri (2,74%), sindrom pantherinian 3 cazuri (2,06%).
17. Din totalul de 146 de pacienți, un număr de 39 au prezentat aceste alterări ale probelor de laborator sugestive pentru diagnosticul de hepatită acută toxică (26,71%).
18. Probele de laborator legate de alterarea funcției renale au fost modificate la 21 de pacienți din lotul studiat (14,38 %).
19. Durata medie de spitalizare a fost de 4,06 +/- 1,82 zile, cu extreme la 1 zi (2-4 ore), respectiv 23 zile.
20. Cele mai multe cazuri au necesitat o perioadă de internare mai mare de 96 de ore (45 de pacienți, 30,82% din total), urmate de cazurile cu o durată a spitalizării cuprinsă între 48-72 de ore (41 pacienți, 28,08% din total).
21. Media cea mai scăzută a duratei internării apare la pacienții tratați pentru sindroame de tip gastroenteritic (94 pacienți, medie de 1,98 zile).
22. Cea mai mare durată a internării au prezentat-o pacienții internați cu sindrom de tip orellanian (4 cazuri, durată medie de spitalizare de 7,81 zile). Aceștia au necesitat ședințe multiple de hemodializă, urmate de o supraveghere mai prelungită în vederea evaluării în dinamică a funcției renale.
23. În situațiile unde aceasta a fost posibilă, folosirea metodelor de epurare extracorporeală a avut rezultate bune, mai ales în sindromul orellanian, unde a permis recuperarea și prezervarea funcției renale.
24. În cazurile externate cu diagnosticul de sindrom phalloidian, perioada medie de internare a fost relativ scurtă (5,32 zile în medie). Modificările de insuficiență hepatică severă au avut un caracter fulminant în cazurile soldate cu decese (medie a duratei de spitalizare pentru cazurile cu evoluție spre deces de 3,33 zile).
25. În lotul studiat, s-a consemnat un număr de 9 decese (6,16 %).
26. Evoluția a fost spre vindecare la 137 de pacienți (93,84%) o mențiune specială fiind de făcut pentru cele 4 cazuri de sindrom orellanian, care au prezentat recuperare funcțională totală, fără semne de insuficiență renală cronică.
27. Toate cazurile de deces s-au produs prin insuficiență hepatică acută, în cadrul sindromului phalloidian (29,03% rata de deces în interiorul grupului).

28. Există o corelație statistic semnificativă între numărul de intoxicații raportat pe ani și numărul de decese. În anii cu condiții climaterice favorabile și recolte mari de ciuperci sălbatice, probabilitatea intoxicațiilor este mai mare, și implicit a cazurilor cu evoluție gravă.
29. Sexul pacienților la care evoluția insuficienței hepatice a fost spre deces a fost masculin în 3 (33,33%) cazuri, și feminin în 6 (66,66%).
30. În grupul pacienților care au avut o evoluție spre deces, durata medie de latență de la ingestie până la apariția simptomelor și internare a fost de  $2 \pm 0,33$  zile.
31. Din cei 9 pacienți decedați, 7 (77,7%) au fost internați prin transfer din alte spitale unde nu exista posibilitatea de a se iniția proceduri de epurare.

Pe baza concluziilor finale ale studiului nostru, am elaborat un număr de propuneri în vederea îmbunătățirii tratamentului acestui tip de intoxicații:

- ❖ Lansarea de campanii de educare a populației, mai ales în mediul rural, prin intermediul școlilor, presei scrise sau audio-vizuale, cabinetelor de medicină de familie, farmaciilor.
- ❖ Crearea de centre regionale de toxicologie cu dotare specifică, arondarea teritorială a unităților sanitare, stabilirea unor protocoale de transfer.
- ❖ Înființarea unui registru unic de evidență a intoxicațiilor cu ciuperci și de stocare a datelor clinice, care să permită monitorizarea științifică a fenomenului.
- ❖ Elaborarea unor ghiduri clinice care să cuprindă un algoritm unic de diagnostic și tratament pentru principalele sindroame întâlnite în țara noastră.
- ❖ Adaptarea și modernizarea legislației care reglementează comercializarea ciupercilor culese din flora spontană, efectuarea de controale toxicologice profilactice.