



# L'intoxication à *Amanita phalloides*: une indication de la transplantation hépatique?

Benjamin Misselwitz<sup>a</sup>, Beat Müllhaupt<sup>a</sup>, Marco Maggiorini<sup>a</sup>, Hugo Kupferschmidt<sup>b</sup>, Jörg D. Seebach<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Département Innere Medizin, Labor für Transplantationsimmunologie, UniversitätsSpital Zürich

<sup>b</sup> Centre Suisse d'Information Toxicologique (CSIT), Zurich

## Quintessence

- L'intoxication à l'amanite phalloïde a une évolution caractéristique en trois phases avec des troubles gastro-intestinaux survenant 5 à 24 heures après le repas de champignons, un intervalle oligosymptomatique et une phase hépatorenale à partir du deuxième et troisième jour.
- Dans l'anamnèse ciblée, il faut reconstituer le déroulement chronologique en interrogeant les autres participants au repas et en recherchant les restes de champignons.
- Le traitement en urgence doit être commencé rapidement et comporte du charbon activé, une réhydratation ainsi que des médicaments, la silibinine et la N-acétylcystéine (NAC).
- L'importance de la lésion hépatique est décisive pour la survie du patient; le contact avec un centre de transplantation doit donc être immédiatement recherché étant donné qu'une transplantation hépatique peut sauver la vie du patient.
- L'indication à la transplantation hépatique reste difficile, le temps de Quick et le taux de créatinine sont importants pour le pronostic.

## Summary

### *Amanita phalloides* poisoning: an indication for liver transplantation?



- *Death cap poisoning is a rare but potentially fatal cause of fulminant hepatic failure. Gastroenteritis 5 to 24 hours after mushroom intake followed by an oligosymptomatic interval as well as a hepato-renal phase two or three days later are suggestive of amanitine poisoning.*
- *Focussed history consists of a reconstruction of the intoxication's course as well as the question of whether there are even more persons involved in the intoxication or if there are any remains of the mushroom meal.*
- *Emergency treatment consists of decontamination with activated charcoal, rehydration and administration of antidotes, silibinin and N-acetylcysteine (NAC).*
- *The degree of liver impairment is decisive for survival. Liver-transplantation may be life saving, and contact to a transplantation centre should therefore be established early in the course of the disease.*
- *Optimum timing for liver transplantation continues to be a challenge. According to recent data, a combined index of prothrombin time or INR (international normalized ratio) and creatinine value may be helpful.*

## Introduction

Les intoxications par les champignons ont toujours fasciné les médecins et les amateurs de médecine. Selon les témoignages de Tacite [1], Dion Cassius [2] et Suetonius [3], l'empereur romain Claude (10 av. J.-C.-54 ap. J.-C.) a été victime d'un empoisonnement par des champignons. Agrippine, la quatrième épouse de Claude, voulait porter son fils Néron au pouvoir. Elle a fait en sorte que Claude l'adopte et qu'il le désigne comme son successeur sur le trône. Alors que Claude voulait revenir sur sa décision, Agrippine organisa l'empoisonnement de l'empereur. La passion de Claude, et d'autres empereurs romains, pour les champignons est légendaire et son champignon préféré a ensuite été appelé «amanite des Césars» (*Amanita caesarea*). Selon la tradition orale, Agrippine mit un poison dans un repas de champignons, ou y mélangea des champignons vénéneux. Après des troubles débutant par des diarrhées et des douleurs abdominales, il semble que les douleurs de Claude se soient amendées. Xénophon, le médecin, fut consulté et son traitement consista à déclencher des vomissements à l'aide d'une plume et à faire un lavement. Toutefois, l'état de l'empereur s'aggrava à nouveau. Des danseurs furent amenés dans la chambre où Claude luttait contre la mort, tandis que le Sénat tenait ses assises en urgence. Après la mort de Claude, Néron fut proclamé empereur. L'évolution prolongée de la maladie de l'empereur parut suspecte aux historiens romains, ce qui fit supposer une intrigue de palais ou un deuxième empoisonnement par le médecin. Pour ce qui nous concerne dans l'examen des faits, le processus mortel en plusieurs phases est, faute de données plus précises, l'indice le plus important d'un empoisonnement par amanite phalloïde [18]. L'empoisonnement est toutefois contesté, d'autres auteurs considèrent qu'une cause cardiovasculaire pourrait être plus vraisemblable [19, 20].

Au cours des 2000 années passées, le diagnostic et le traitement de l'intoxication par les champignons se sont considérablement améliorés. Nous rapportons ici deux cas cliniques et souhaitons discuter de la physiopathologie et des principes traitements de cette intoxication.

## Cas 1

Un amateur de champignons âgé de 66 ans en consomme une grande quantité qu'il avait lui-même récoltée. Sa famille refuse de participer au repas. Neuf heures après le repas le patient est pris de nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées. Le patient est traité par N-acétylcystéine (NAC) et charbon activé. La silibinine est ajoutée 20 heures après le repas. Devant la chute des facteurs de coagulation et l'augmentation du taux de transaminases, le patient est transféré vers l'hôpital central pour l'évaluation d'une transplantation hépatique. L'intoxication à l'amanite phalloïde a pu être confirmée par la mise en évidence dans les urines d' $\alpha$ -amanitine (tab. 1 ). Après une discussion interdisciplinaire, le patient est mis sur une liste de receveurs de transplantation hépatique alors qu'il présentait une encéphalopathie hépatique légère et des taux pathologiques de facteur V (24%). Heureusement, les paramètres de la coagulation s'améliorent en quelques heures (fig. 1 ). Les troubles du patient s'amendent rapidement et celui-ci put sortir de l'hôpital quelques jours plus tard. Une hépatite C asymptomatique jusque-là, est découverte par hasard lors du bilan.

## Cas 2


Une patiente de 64 ans présentant une maladie coronarienne et une dépression connue consomme des champignons qu'elle avait elle-même ramassés. Le même soir, onze heures après le repas, elle développe des troubles gastro-intestinaux massifs à type de diarrhées et de vomissements tous les quarts d'heure ainsi que des douleurs abdominales, en particulier au niveau épigastrique droit. Le lendemain, la patiente va beaucoup mieux, avant que ne surviennent au troisième jour une somnolence et des douleurs thoraciques aiguës. Le bilan réalisé en urgence montre une augmentation des transaminases ainsi qu'une augmentation de l'INR. Un traitement comportant charbon activé et NAC est mis en route. La silibinine est ajoutée 76 heures après le repas de champignons. La mise en évidence dans les urines d' $\alpha$ -amanitine confirme la suspicion d'intoxication à l'amanite phalloïde (tab. 1). On retrouve dans l'appartement de cette cueilleuse expérimentée de grandes quantités de champignons qui furent identifiés comme étant des amanites phalloïdes (*Amanita phalloides*). La patiente présentant un tableau psychiatrique lourd, nous avons envisagé que le suicide était certainement à l'origine de l'empoisonnement. Devant l'encéphalopathie hépatique progressive, des valeurs de coagulation critiques (facteur V <10%, Quick 18%) et un taux de créatinine de 333  $\mu\text{mol/L}$ , l'intérêt d'une transplantation hépatique est évalué. Après une discussion interdisciplinaire, en raison de l'âge de la patiente, de sa maladie coronarienne, de ses contre-indications psychiatriques ainsi que du comportement de rejet de la patiente, celle-ci n'est pas placée sur une liste de receveurs potentiels. L'évolution clinique ultérieure et celle des paramètres chimiques de laboratoire sont résumées dans la figure 2 . Une acidose métabolique grave rend nécessaire la mise en place d'une hémofiltration le soir du quatrième jour. Devant un épuisement respiratoire, la patiente est intubée le matin du cinquième jour. A partir du sixième jour, devant un tableau de défaillance hépatique fulminante, les mesures thérapeutiques de soutien sont suspendues après discussion avec les membres de sa famille et la patiente décède.

Tableau 1. Valeur des paramètres de laboratoire à l'entrée dans le centre de transplantation.

		Cas 1	Cas 2
Créatinine	70–105 $\mu\text{mol/L}$	132	333
Ammoniaque	9–33 $\mu\text{mol/L}$	43	71
Phosphate	0,87–1,54 $\text{mmol/L}$	1,30	2,01
Bilirubine	<17 $\mu\text{mol/L}$	57	9
LDH	150–420 U/L	10 120	7513
ASAT	<52 U/L	8754	5600
ALAT	<50 U/L	5060	8107
CRP	<5 $\text{mg/L}$	3	40
PCT	<0,5 $\text{ng/ml}$	1,38	1,98
CK	<190 U/L	243	815
Troponine T	<0,01 $\mu\text{g/L}$	<0,01	<0,01
Ferritine	30–400 $\mu\text{g/L}$	14 323	7364
Hémoglobine	$\text{g/dl}$	16	15,1
Leucocytes	3–9,6 $\times 10^3/\mu\text{l}$	14,2	12,3
Thrombocytes	143–400 $\times 10^3/\mu\text{l}$	199	77
Quick	70–120 %	33	18
INR	<1,2	1,9	3,1
Fibrinogène	1,5–4 G/L	2,5	2,3
Facteur V	50–150%	24	<10
D-Dimer	<0,5 $\mu\text{g/ml}$	0,9	1,9
Urines: $\alpha$ -amanitine	<1,5 $\mu\text{g/L}$	1,7	<1,5 (7,5) <sup>1</sup>

Les deux patients présentaient des taux augmentés de procalcitonine (PCT), alors qu'ils avaient des taux de CRP (encore) négatifs, voire modérément élevés. Les taux pathologiques de CK révèlent des lésions musculosquelettiques non spécifiques dues à l' $\alpha$ -amanitine; l'augmentation du taux de ferritine est due à la destruction des cellules hépatiques.

<sup>1</sup> Veuillez noter que dans le 2<sup>e</sup> cas, réceptionné dans notre hôpital, les urines étaient déjà négatives pour l' $\alpha$ -amanitine. on a pu mettre en évidence la toxine uniquement dans l'échantillon d'urine prélevé six heures auparavant par l'hôpital qui avait été le premier à assurer les soins du patient.

## Discussion

Les deux patients sont des immigrés italiens, un groupe de population qui a traditionnellement une consommation fréquente de champignons qu'ils récoltent eux-mêmes. Les immigrants de Russie constituent aussi actuellement un groupe à risque classique d'Europe centrale car ils confondent l'amanite phalloïde avec un champignon de leur pays [4]. On trouve environ 150 champignons vénéneux parmi les 1,5 mil-

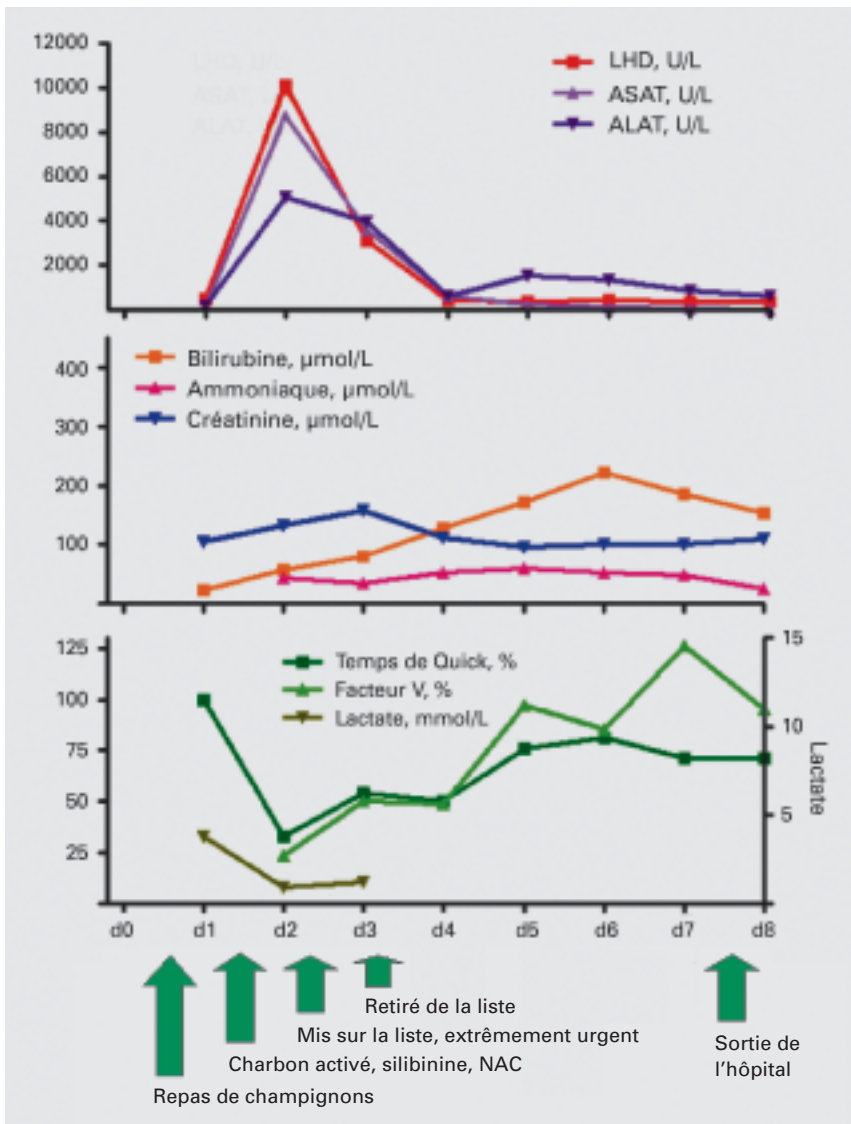


Figure 1  
Evolution du cas 1.

lions de sortes de champignons familiaux. Plus de 90% de l'ensemble des intoxications liées à la consommation de champignons sont dues à l'orange ciguë verte ou amanite phalloïde (*Amanita phalloides*) qui contient des amanitines  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  ainsi que la toxine phalloïdine [5]. Les amanitines inhibent l'ARN polymérase II ADN dépendante, et empêchent ainsi la production de mRNA, ce qui entraîne un arrêt de la synthèse des protéines. Les amanitines sont particulièrement toxiques pour la cellule hépatique et rénale ainsi que pour l'épithélium intestinal. Ces cellules sont d'une part particulièrement exposées au poison par la circulation entérohépatique et l'élimination rénale et d'autre part, elles disposent d'un système de transport actif qui véhicule le poison dans la cellule [6]. Des doses accrues peuvent aussi endommager d'autres types cellulaires. La phalloïdine en retour inhibe la dépolymérisation de l'actine et en conséquence la transformation du cytosquelette. Elle n'est pas

réabsorbée après une prise orale et n'est donc pas impliquée dans la phase hépatorénale critique [7], mais elle pourrait toutefois participer à la pathogenèse de la gastro-entérite [8].

L'évolution, typiquement en trois phases de l'intoxication est résumée au tableau 2 [7]. Après une phase gastro-intestinale initiale, on observe souvent un épisode oligosymptomatique (avec ou sans traitement médical, tab. 3 [7]) qui précède, dans le cadre de la phase hépatorénale, une insuffisance hépatique et rénale entraînant la mort dans les cas défavorables. La reconstitution de l'évolution chronologique est donc décisive pour l'évaluation clinique. Un temps de latence inférieur à 5 heures ou supérieur à 24 heures rend très peu vraisemblable une intoxication pure à amanite phalloïde (attention: possibilité d'intoxication mixte). D'un point de vue diagnostique, l' $\alpha$ -amanitine peut, dans la plupart des cas, être mise en évidence dans les urines pendant 48 à 72 heures et, plus rarement encore, 96 heures après l'empoisonnement [9]. Le test n'est cependant pas approprié à l'évaluation de la gravité de l'intoxication. Il faut s'assurer de la présence de restes de champignons ou de l'horaire de la consommation et occasionnellement le fait de disposer de ce matériel est utile au diagnostic (cas 2).

## Propositions de traitement

Les propositions de traitement du Centre Suisse d'Information Toxicologique (CSIT) sont résumées dans le tableau 3 [7, 10, 11]. Les principes les plus importants sont le traitement symptomatique de soutien intensif, la décontamination gastro-intestinale particulièrement poussée et le traitement par antidote. En raison de la néphrotoxicité de l'amanitine, de la déshydratation du patient pendant la phase gastro-intestinale et de l'élimination rénale, au moins en partie, du poison, une administration appropriée de liquide

Tableau 2. Evolution en trois phases de l'intoxication à l'amanite phalloïde (d'après [10], abrégée).

1. Phase de latence sans symptômes de 5-24 h (médiane 11 h)
2. Phase gastro-intestinale pendant 12-24 h Vomissements intarissables, diarrhées sanglantes, aqueuses massives, déshydratation, choc Etat intermédiaire oligosymptomatique
3. Phase hépatorénale, commençant à partir du 2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> jour Augmentation des transaminases, chute des paramètres de coagulation, hépatomégalie, ictère, hémorragies, occlusion digestive, sepsis à gram négatif, coma hépatique, insuffisance rénale, coagulation intravasculaire disséminée Décès entre le quatrième et le 14 <sup>e</sup> jour (médiane: 6 <sup>e</sup> jour) ou guérison dans un délai de 2 à 3 semaines

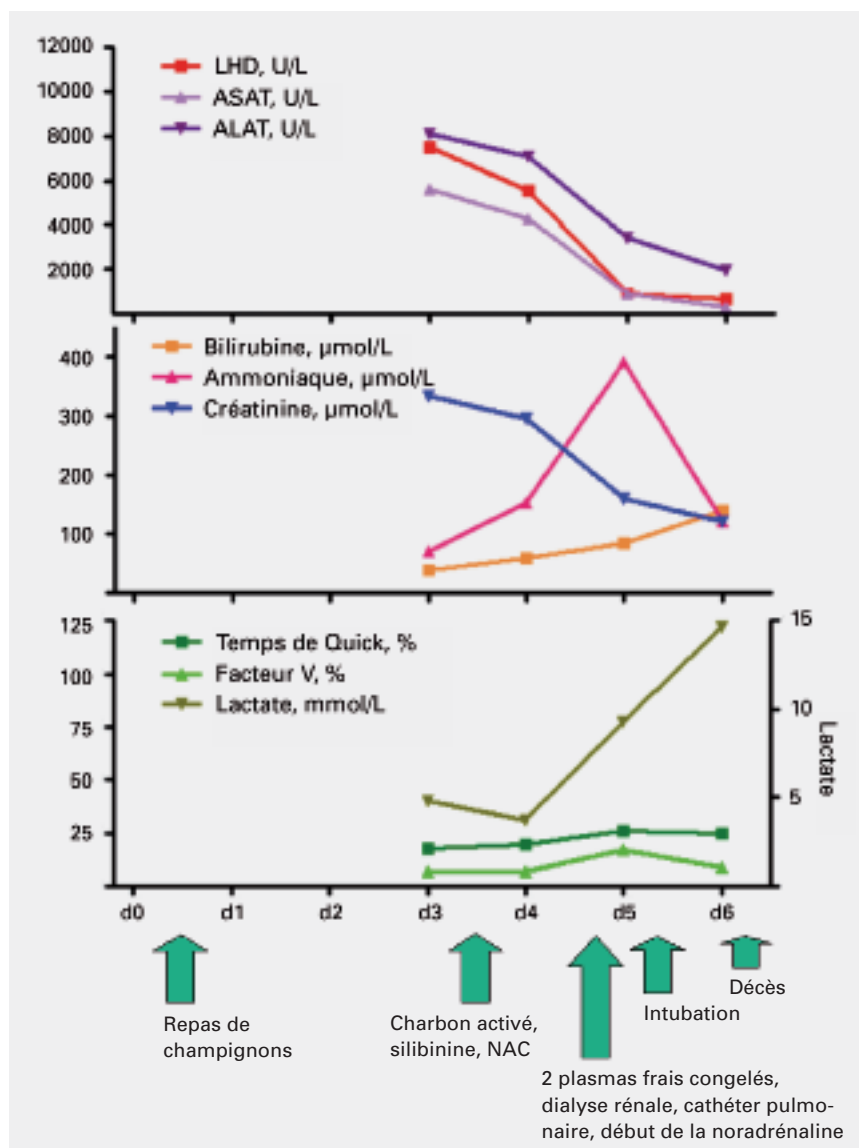


Figure 2  
Evolution du cas 2.

Tableau 3. Traitement de l'intoxication à l'amanite phalloïde (d'après [10], abrégée).

Mesures thérapeutiques symptomatiques de soutien
Apport liquidien massif, objectif: volume des urines 2-6 ml/kg/h
Transfert dans un service de médecine intensive, contact avec des hépatologues et des toxicologues
Décontamination intestinale primaire
Lavage gastrique (toujours au cours de la phase de latence, utile encore plus tard jusqu'à 36 h après la consommation si l'on s'attend toujours à retrouver du matériel mycosique dans l'estomac)
Administration de charbon activé, 50-100 g
Lors d'une suspicion élevée de restes de champignons dans le côlon, éventuellement lavage de l'intestin ou lavement haut
Traitement par antidote
Silibinine 5 mg/kg 4x par jour en i.v. sur 2 h, pendant 3-5 jours
N-acétylcystéine 140 mg/kg en i.v., puis 70 mg/kg toutes les 4 h en i.v..
Décontamination secondaire de l'intestin
En cas de vomissements spontanés: pose d'une sonde duodénale, aspiration de la bile
Absence de vomissements: pose d'une sonde duodénale ou administrations répétées de charbon activé, par ex. 12,5 g toutes les heures

est particulièrement importante. Le charbon activé est recommandé pour la décontamination intestinale. Etant donné que l'amanitine circule par voie entérohépatique, son utilisation est encore judicieuse même tardivement. Notons que le traitement appliqué par Xénophon il y a 2000 ans est encore utilisé sous une forme modifiée. Tandis que l'efficacité du charbon activé a pu être confirmée dans une méta-analyse de 2108 patients (l'analyse la plus complète à ce jour) [11], la pénicilline qui était fréquemment utilisée auparavant n'a démontré aucun effet. Les meilleurs taux de survie ont été atteints avec la silibinine, recueillie à partir de la silymarine et qui est extraite des graines de chardon-Marie (*Silybum marianum*). La silymarine est déjà utilisée depuis longtemps en automédication, par les naturopathes ou les gastro-entérologues dans différentes indications hépatiques et gastro-intestinales. Il n'existe pas de données prospectives, une méta-analyse de 452 patients évalués rétrospectivement a montré une réduction hautement significative de la mortalité sous silibinine, la mortalité chutant de 18,3% à 9,8% [12]. La silibinine inhibe le transport de l'amanitine dans la cellule hépatique [6]. D'autres mécanismes d'action postulés sont moins pertinents, y compris des mécanismes anti-oxydatifs, l'inhibition de la formation des leucotriènes, ainsi que celle des facteurs NF- $\kappa$ B et TNF- $\alpha$ .

La NAC est le deuxième médicament recommandé que l'on utilise comme dans le traitement d'une intoxication par le paracétamol. La NAC agit d'une part directement, d'autre part comme précurseur de l'effet oxydatif du glutathion intracellulaire. Ce traitement a relativement peu d'effets indésirables; toutefois, on ne dispose d'aucune donnée biochimique ou clinique démontrant une efficacité dans l'intoxication à l'amanite phalloïde.

## Transplantation hépatique

Une transplantation hépatique doit être évoquée dans les cas graves. Pour ne pas manquer le moment adéquat, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite, aussi bien clinique que de laboratoire. Par rapport à d'autres formes d'insuffisance hépatique fulminante, l'intoxication à l'amanite phalloïde se caractérise par deux particularités. Tout d'abord, l'amanitine provoque un arrêt de la synthèse des protéines, ce qui entraîne rapidement une chute des capacités de synthèse hépatique et ensuite une baisse des fonctions d'excrétion. Les facteurs de coagulation diminuent alors rapidement, tandis que la concentration en bilirubine augmente beaucoup dans une deuxième phase. Deuxièmement, l'amanitine est une toxine directement toxique pour le rein; il faut donc s'attendre à une détérioration précoce de la fonction rénale, qui sera

aggravée encore plus par la déshydratation pendant la phase gastrointestinale. En principe, une transplantation hépatique est indiquée lorsque la chance de guérison spontanée est inférieure à 10%, voire moins. Deux systèmes de critères ont été établis pour l'insuffisance hépatique aiguë, à savoir les critères du King's College et les critères de Clichy (tab. 4, 5 [13–16]). Néanmoins, il faut savoir que les critères établis par le King's College ne sont pas appropriés à l'intoxication à

**Tableau 4. Critères de Clichy – Transplantation pour insuffisance hépatique aiguë (d'après Bernuau et al. [14] et Bismuth et al. [15]).**

Encéphalopathie hépatique
ET:
Age <30 ans: facteur V <20%
Age >30 ans: facteur V <30%

**Tableau 5. Critères du King's College – Transplantation pour insuffisance hépatique aiguë (qui n'est pas due au paracétamol (d'après O'Grady et al. [13]).**

Temps de prothrombine >100 secondes = INR >65
OU 3 des critères suivants:
1. Age <10 ans ou >40 ans
2. Etiologie: hépatite non A, non B, halothane, réaction médicamenteuse idiosyncratique
3. Durée de l'ictère >7 jours avant le début de l'encéphalopathie
4. Temps de prothrombine >50 secondes = INR >3,5
5. Bilirubine sérique >308 µmol/L

**Tableau 6. Variables prédictives du décès dans l'insuffisance hépatique aiguë [17].**

	SNS (%)	SPC (%)	VPP (%)
Age <10 ou >40 ans	61	36	18
Bilirubine >10 µmol/L	65	84	48
Bilirubine >290 µmol/L	47	97	80
Bilirubine >325 µmol/L	35	100	100
Créatinine >106 µmol/L	100	78	50
Créatinine >221 µmol/L	70	89	59
Créatinine >310 µmol/L	52	93	63
Quick <26%	100	78	50
Quick <21%	100	84	58
Quick <15%	87	94	77
Quick <11%	61	95	74
Quick <(21–25)% <sup>2</sup>	100	98	92
ET			
Créatinine >106 µmol/L mol/L			

Abréviations: SNS = sensibilité, SPC = spécificité, VPP = valeur prédictive positive  
Le meilleur facteur prédictif d'une évolution cliniquement mortelle de l'intoxication à l'amanite phalloïde est un index à deux composants avec temps de Quick et taux de créatinine. Une bilirubinémie fortement augmentée a une bonne spécificité, mais une sensibilité très faible. L'âge des patients ou les taux de transaminases (non présentés) n'avaient ici aucun intérêt pronostique.

<sup>2</sup> Dans le modèle mathématique utilisé, on ignore largement si une valeur limite du temps de Quick de 21% ou de 25% a été utilisée.

l'amanite phalloïde: d'une part, le deuxième critère est négatif par définition et le cinquième critère est rarement atteint en raison de la chute tardive de la fonction excrétrice; d'autre part, le septième critère n'est pratiquement jamais rempli. De même, les critères de Clichy n'ont pas été évalués pour l'intoxication à l'amanite phalloïde, ils ont été établis dans une cohorte de 115 patients présentant une hépatite B fulminante [14]. On peut trouver dans une étude de meilleures variables prédictives pour ou contre une transplantation qui ont fait l'objet d'une recherche au cours de l'insuffisance hépatique particulière liée à l'intoxication à l'amanite phalloïde (tab. 6 [17]). Dans le groupe des 198 patients inclus dans l'étude, 23 sont décédés (mortalité: 11,6%). Le meilleur paramètre de prédiction d'une évolution fatale était un index à deux composants constitué d'un temps de Quick inférieur à 21–25% et d'un taux de créatinine supérieur à 106 µmol/L; cet index atteignant une sensibilité de 100% et une spécificité de 98%. Les recommandations tirées de cette étude sont simples: si les deux critères de l'index sont remplis simultanément, la transplantation est proposée. Dans le cas où les deux composants ne sont pas remplis, une procédure conservatrice est indiquée. Si uniquement l'une des deux valeurs se trouve au-delà du seuil, on devra observer l'évolution du patient. On ignore toutefois comment il faut interpréter des valeurs pathologiques dues à la présence d'une maladie hépatique ou rénale préexistante. L'index décrit ici aurait correctement prédit l'évolution clinique de nos deux patients et aurait conseillé une attitude expectative dans le premier cas (Quick 33%, créatinine 132 µmol/L), et la transplantation dans le deuxième cas (Quick 18%, créatinine 333 µmol/L). Si les résultats de cette étude sont confirmés, ils pourraient dans l'avenir fournir des directives pour poser l'indication d'une transplantation hépatique dans l'intoxication à l'amanite phalloïde.

## Résumé

Notre description de cas comporte le spectre juridiquement complet de l'intoxication à l'amanite phalloïde: le crime, l'accident (par confusion) et le suicide. Encore aujourd'hui, l'intoxication à l'amanite phalloïde reste inchangée: il s'agit d'une maladie potentiellement mortelle. L'anamnèse est décisive pour le diagnostic de l'intoxication avec son évolution caractéristique en trois phases. Des troubles gastro-intestinaux survenant 5 à 24 heures après l'absorption d'un repas de champignons, suivis d'un intervalle oligosymptomatique doivent y faire penser. Le traitement consiste en des apports liquidiens substantiels, l'administration de charbon activé, de silibinine et de NAC. Ces traitements sont dans

certaines cas efficaces, notamment lorsqu'ils sont commencés précocement. Pour ne pas passer à côté de la possibilité d'une transplantation hépatique, le contact avec un centre de transplantation doit être pris à temps.

## Remerciements

Les auteurs remercient S. Sauer, J. Misselwitz et M. Krogerus pour leur lecture critique du manuscrit.

## Références

- 1 Tacitus PC. *Annalen*. Lateinisch/Deutsch. Herausgegeben von Erich Heller. Mit einer Einführung von Manfred Furhmann. 3. Auflage. Düsseldorf/Zürich: Artemis & Winkler; 1997.
- 2 Cassius Dio Cocceianus LC. *Römische Geschichte*. Übersetzt von Otto Veh. Eingeleitet von Gerhard Wirth. Bd. 4. Bücher 51–60. München/Zürich: Artemis Verlag; 1986.
- 3 Suetonius TG. *Cäsarenleben*. Herausgegeben und erläutert von Max Heinemann. Mit einer Einleitung von Rudolf Till. Stuttgart: Alfred Kröner Verlag; 1951.
- 4 Bektas H, Schlitt HJ, Boker K, Brunkhorst R, Oldhafer KJ, Pichlmayr R. Indications for liver transplantation in severe amanita phalloides mushroom poisoning. *Chirurg*. 1996; 67:996–1001.
- 5 Flammer R, Horak E. *Giftpilze – Pilzgifte. Pilzvergiftungen*. Ein Nachschlagewerk für Ärzte, Apotheker, Biologen, Mykologen, Pilzexperten und Pilzsammler. Basel: Schwabe Verlag; 2003.
- 6 Kroncke KD, Fricker G, Meier PJ, Gerok W, Wieland T, Kurz G. Alpha-Amanitin uptake into hepatocytes. Identification of hepatic membrane transport systems used by amatoxins. *J Biol Chem*. 1986;261:12562–7.
- 7 Karlson-Stiber C, Persson H. Cytotoxic fungi – an overview. *Toxicon*. 2003;42:339–49.
- 8 Koppel C. Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning. *Toxicon*. 1993;31:1513–40.
- 9 Jaeger A, Jehl F, Flesch F, Sauder P, Kopferschmitt J. Kinetics of amatoxins in human poisoning: therapeutic implications. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1993;31:63–80.
- 10 Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum Zürich (STIZ). *Empfehlungen zur Therapie der Knollenblätterpilzvergiftung*. Available from: www.toxi.ch.
- 11 Enjalbert F, Rapior S, Nouguié-Soule J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002; 40:715–57.
- 12 Saller R, Meier R, Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases. *Drugs*. 2001;61:2035–63.
- 13 O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989;97:439–45.
- 14 Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonne B, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology*. 1986;6:648–51.
- 15 Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Adam R, Saliba F, Johann M, et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg*. 1995;222:109–19.
- 16 Bernal W, Wendon J. Liver transplantation in adults with acute liver failure. *J Hepatol*. 2004;40:192–7.
- 17 Ganzert M, Felgenhauer N, Zilker T. Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. *J Hepatol*. 2005;42:202–9.
- 18 Grimm-Samuel V. On the Mushroom That Deified the Emperor Claudius. *The Classical Quarterly*. 1991;41:178–82.
- 19 Marmion VJ, Wiedemann TE. The death of Claudius. *J R Soc Med*. 2002;95:260–1.
- 20 Seneca LA. *Apocolocyntosis Divi Claudii (Die Verküribung des Kaisers Claudius)*. Heidelberg: Universitätsverlag C. Winter; 1994.

Correspondance:  
 PD Dr Jörg D. Seebach  
 Departement Innere Medizin  
 Labor für Transplantations-  
 immunologie  
 UniversitätsSpital Zürich  
 Rämistrasse 100  
 CH-8091 Zürich  
[joerg.seebach@usz.ch](mailto:joerg.seebach@usz.ch)