

Amatoksiinimürgistus. Kirjanduse ülevaade ja valge kärbseseene mürgistusega kahe patsiendi haigusjuht

Karl Erik Lillo¹

Eesti Arst 2022;
101(6-7):374-381

Saabunud toimetusse:
04.12.2021
Avaldamiseks vastu võetud:
11.03.2022
Avaldatud internetis:
28.06.2022

¹ Põhja-Eesti
Regionaalhaigla
anestesioloogiakliinik

Kirjavaheautor:
Karl Erik Lillo
karlerik.lillo@
regionaalhaigla.ee

Võtmesõnad:
amatoksiinid, kärbseseen,
mürgistus, ravi

Amatoksiine sisaldavad seened (valge ja roheline kärbseseen) võivad juba väikese koguse söömisel olla eluohtlikud ja põhjustada ägedat maksapuudulikkust. Varem oli ainult toetava raviga amatoksiinimürgistusse suremus 47%, kuid tänapäevase raviga on suremus langenud alla 10%. Ravi on efektiivsem, kui sellega alustada esimese 24 tunni jooksul pärast seente söömist, mistõttu on oluline õigeaegne mürgistuse diagnoosimine ja ravi alustamine. Artiklis on esitatud amatoksiinimürgistust käsitleva kirjanduse ülevaade ja kirjeldatud valge kärbseseene mürgistusega kahe patsiendi haigusjuhtu.

AMATOKSIINE SISALDAVATE SEENTE MÜRGISTUS

Amatoksiinid on hepatotoksilised mükotoksiinid, mis juba väikeses annuses võivad põhjustada ägedat maksapuudulikkust (1). Amatoksiine sisaldavad seened põhjustavad maailmas ligikaudu 90% kõigist surmaga lõppevatest seenemürgistusest (1). Eestis kasvavatest seentest sisaldavad amatoksiine valge kärbseseen – *Amanita virosa* –, roheline kärbseseen – *Amanita phalloides* – ja jahutanuk – *Galerina marginata* (vt foto 1, 2) (2).

Eesti mürgistusteabekeskuse seenemürgistuste statistika põhjal on Eestis aastatel 2019 kuni 2021 olnud 24 amatoksiinimürgistuse juhtumit, millest 21 olid valge ja 3 rohelise kärbseseene mürgistused. Kuivõrd Eestis puudub ametlik seenemürgistuste register ja amatoksiinimürgistuse kinni-

tamiseks amatoksiine laboratoorselt ei määrata, on tegemist mürgistuste hinnangulise arvuga. Valget kärbseseent aetakse kõige sagedamini segamini šampinjoniidiga ja rohelist kärbseseent rohelist värvi pilvikutega (3). Varem oli ainult toetava raviga amatoksiinimürgistusse suremus 47% (4), kuid 2020. aastal Ameerika Ühendriikides avaldatud uuringu põhjal oli tänapäevase raviga suremus 8,8% (5).

Valge ja roheline kärbseseen sisaldavad lisaks amatoksiinidele veel kahte tüüpi toksiine: fallotoksiine ja virotoksiine (6). Fallo- ja virotoksiinid ei imendu seedetraktist ega ole suukaudsel manustamisel hepatotoksilised (6). Arvatakse, et fallotoksiinid võivad põhjustada nende seentega mürgistuste korral esmaseid gastrointestinaalseid sümptomeid (6).



Foto 1. Valge kärbseseen.

Foto: Vello Liiv



Foto 2. Roheline kärbseseen.

Foto: Vello Liiv

TOKSIKOKINEETIKA

Amatoksiinid on grupp bitsüklilisi okta-peptiide, mille moodustavad vähemalt 9 erinevat peptiidi (6). α - ja β -amantiini on enim uuritud ja neid peetakse peamisteks toksilisuse põhjustajateks (7). Amatoksiinid on vesilahustuvad ning väga vastupidavad kuumale ja külmale, mistõttu püsib nende toksiline toime ka pärast seente kupatamist, praadimist, külmutamist ja kuivatamist (6). Amatoksiinid on resistentsed seedetrakti peptidaaside ja hapete suhtes ning inimkehas nad ei metaboliseeru, mistõttu amatoksiinid ei inaktiveeru seedetraktis ega pärast imendumist (6).

Seentes esineb oluline liigisisene ja liiki-devaheline amatoksiinide kontsentratsiooni erinevus, mistõttu söödud seente koguse põhjal ei saa mürgistuse raskust prognoosida (6). Amatoksiinide sisaldus on suurem seene varajases arengujärgus ning suurim seene rõngas, eoslehtedes ja kübaras (6). Amatoksiinide keskmine surmav annus arvatakse olevat 0,1 mg/kg ja see kogus võib sisalduda juba ühes kärbseseenes (6). Jahutanukis on amatoksiinide kontsentratsioon väiksem ja surmava koguse manustamiseks tuleb täiskasvanul süüa 15–20 seenekübarat (8).

Amatoksiinid imenduvad kiiresti seedetraktist ja on uriinis määratavad juba 90 kuni 120 minutit pärast seente söömist (7). Amatoksiinid ei seostu plasmavalkudega, mistõttu imendumise järel leiab aset amatoksiinide kiire jaotumine maksa ja neerudesse (7). Seerumis on amatoksiinid määratavad esimese 24 kuni 48 tunni jooksul pärast seente söömist, kuid väga väikses kontsentratsioonis (9). Amatoksiinide peamine sihtmärk on maks, kuna imendumise järel satuvad amatoksiinid esmalt maksa, mille sinusoidides on hepatotsüütide membraanil ekspresseeritud amatoksiinide peamine transportija OATP1B3 (7).

Esimese 72 tunniga eritub uriiniga muutumatul kujul 80% kuni 90% amatoksiinidest (7). Uriinis on amatoksiinide kontsentratsioon 6 kuni 90 korda suurem kui maksas ning see seletab ühe põhjusena ka amatoksiinide nefrotoksilist toimet (7). Ligikaudu 7% amatoksiinidest eritub sapiga, misjärel nad imenduvad taas läbi enterohepaatilise ringe (7). Amatoksiinid võivad tänu enterohepaatilisele ringele esineda gastroduodenaalses vedelikus

suures kontsentratsioonis kuni 4 ööpäeva pärast seente söömist (9).

PATOFÜSIOLOOGIA

Amatoksiinid seostuvad rakutuumas ribonukleiinhappe (RNA) polümeraas II-ga, pärsvivad seeläbi informatsiooni-RNA (mRNA) transkriptsiooni ja valgusünteesi, mis lõpptulemusena põhjustab rakusurma (7). Apoptoosi tekkes mängivad rolli ka amatoksiinide põhjustatud rakustressi vastusraja aktivatsioon ja oksüdatiivne stress ning kahjustunud maksarakkudest vabanev tuumorinekroosifaktor alfa (TNF- α) (7).

Maksakahjustus võib kulgeda ägeda toksilise hepatiidina ja tüsistuda ägeda maksapuudulikkusega (6). Histoloogiliselt tekib maksa tsentrilobulaarne nekroos ja vakuolaarne degeneratsioon (6). Maksapuudulikkus võib omakorda tüsistuda hulgielundipuudulikkuse ja dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooniga, mis soodustab hulgielundipuudulikkuse teket ja võib põhjustada raskeid verejookse (6). Raske kulu korral võib mürgistus lõppeda kooma ning ajutursest ja hulgielundipuudulikkusest põhjustatud surmaga (6).

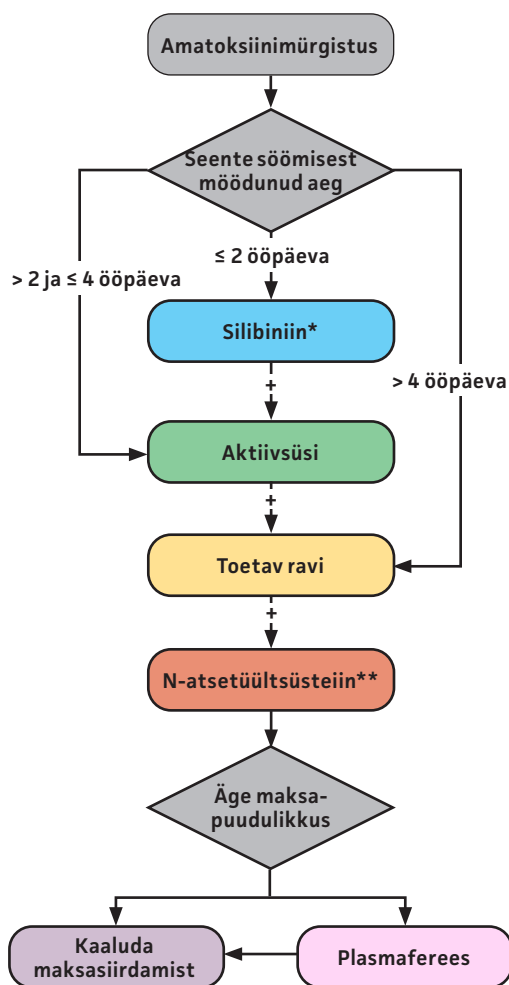
Sageli kaasneb mürgistusega neerukahjustus, mida seostatakse amatoksiinide otsese nefrotoksilise toime, hüpovoleemiast tingitud neerukahjustuse ja hepatorenaalse sündroomiga (6). Neerukahjustuse teket soodustab varasem krooniline neeruhaigus (7). Histoloogiliselt kujuneb välja äge tubulaarne nekroos (6).

Kesknärvisüsteemi kahjustus on põhjustatud hüperammoneemiast või sekundaarselt hulgielundipuudulikkusest ja hüpovoleemiast (6). Hüperammoneemiast tingitud entsefalopaatia võib avalduda desorientatsiooni, letargia, segadusseisundi, somnolentsuse, konvulsioonide ja koomana.

KLIINILINE PILT

Mürgistuse kliiniline pilt varieerub subkliinilisest mürgistusest kuni potentsiaalselt surmaga lõppeva ägeda maksapuudulikkuseni (1). Mürgistuse raskus sõltub manustatud toksiini hulgast ja ajast, mis kulub seente söömisest ravi alustamiseni (1). Lühem latentsiperiood seente söömisest esmaste sümptomite tekkeni on seotud halvema prognoosiga (9, 10). Amatoksiinimürgistusel on 3 iseloomulikku kliinilist faasi (1).

Esimene ehk gastrointestinaalne faas tekib 6 kuni 24 tundi pärast seente söömist (1). Esineb iiveldus, oksendamine, kramplik kõhuvalu ja väljendunud sekretoorne kõhulahtisus (1, 6). Kaasuda võib hüpoglükeemia, happe-aluse tasakaalu ja elektrolüütide häired, palavik, dehüdratsioon, tahhükardia ja hüpotensioon (1, 6). Esimene faas kestab tavaliselt 12 kuni 36 tundi (1). Kui selles faasis seenemürgistust tavaliselt ei kahtlustata, võidakse raviasutusse pöördumisel diagnoosida gastroenteriiti ja patsient lubada koju (1). Oluline on teada, et amatoksiine mittesisaldavate seente mürgistusega tekivad gastrointestinaalsed sümptomid tavaliselt varem, 1 kuni 2 tundi pärast seente söömist (1).



* Silibiniini puudumisel kaaluda bensüülpenitsilliini manustamist.

** N-atsetüültsüsteiini soovitatakse erinevate allikate põhjal manustada kohe mürgistuse kahtluse korral või alles maksakahjustuse tekkel.

Joonis 1. Amatoksiinimürgistuse soovituslik ravi algoritm.

Teine ehk latentne faas tekib 24 kuni 72 tundi pärast seente söömist (1). Gastrointestinaalsed sümptomid hakkavad taanduma ja võib jääda mulje näilisest paranemisest (1). Samal ajal leiab aset maksa- ja neerukahjustus, mis vereanalüüsides väljendub esmalt transaminaaside ja laktaadi dehüdrogenaasi sisalduse suurenemises (1).

Kolmas ehk hepatorenaalne faas tekib 2 kuni 9 ööpäeva pärast seente söömist (1, 8). Esineb väljendunud transaminaaside tõus ning häirub maksa- ja neerufunktsioon, mis võib põhjustada hüperbilirubineemiat ja ikterust, koagulopaatiat, hüpoglükeemiat, atsidoosi, hepaatilist entsefalopaatiat, hepatorenaalset sündroomi ning oliguuriat või anuuriat (1). Raske kulu korral võib kiiresti välja kujuneda dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon, hulgielundipuudulikkus ja ajuturse (6). Surmaga lõppeva mürgistuse korral saabub surm tavaliselt 6 kuni 16 päeva jooksul pärast seente söömist (8). Mürgistuse soodsama kulu korral tekib selles faasis tavaliselt veres maksakahjustuse näitajate kiire langus, millele järgneb täielik paranemine ja taastub normaalne elukvaliteet (1).

DIAGNOSTIKA

Amatoksiinimürgistuse diagnoos põhineb patsiendi kaebustel, ajavahemikul seente söömisest kaebuste tekkeni ja söödud seente kirjeldusel (1, 11). Iseloomulik on kaebuste teke vähemalt 6 tundi pärast seente söömist (1). Diagnoosi kinnitamiseks on soovitatav, et seened identifitseerib mükoloog, kuid praktikas see sageli võimalik ei ole (1, 6). Mürgistuse diagnoosi kinnitamiseks saab amatoksiine esimese 2 ööpäeva jooksul määrata uriinist, kuid see ei ole laialdaselt kättesaadav (1). Amatoksiinimürgistuse kahtluse korral on soovituslik võtta ühendust kohaliku mürgistusteabekeskusega.

Analüüsides on soovituslik määrata hemogramm, veres maksa- ja neerunäitajad, elektrolüüdid, glükoos, happe-aluse tasakaal, ammoniaagi ja lipaasi sisaldus, protrombiiniaeg ja fibrinogeeni sisaldus ning teha uriini ribaanalüüs (6).

RAVI

Mürgistuste vähese arvu tõttu puuduvad ravimeetodite juhuslikustatud kontrollitud uuringud ja amatoksiinimürgistuse raviks puuduvad laialdaselt aktsepteeritud ravijuhised (13). Ravisoovitused põhinevad

peamiselt retrospektiivsete kliiniliste juhtumite analüüsidel (13). Ravi aluseks on toetav ravi eluliste funktsioonide tagamiseks (13). Spetsiifiline ravi on suunatud amatoksiinide imendumise vähendamisele, eritumise soodustamisele ja nende tsütotoksilise toime vähendamisele (13). Pöördumatu maksapuudulikkuse tekkel on näidustatud erakorraline elupäästev maksasiirdamine (13). Kirjanduse ülevaatele tuginedes on artiklis välja toodud soovituslik ravialgoritm ning mürgistuse ravis kasutatavate ravimite näidustused ja annustamine (vt joonis 1 ja tabel 1).

Toetav ravi

Toetav ravi on suunatud vedelikukao taastamisele veenisisesel infusiooniraviga ning elektrolüütide häirete, hüpotükeemia ja metaboolse atsidoosi korrigeerimisele (4). Vajalik on hemodünaamika, diureesi ja vedelikubilansi ning biokeemiliste näitajate jälgimine (14). Maksapuudulikkuse tekkel võib vajalik olla koagulopaatia, hepaatilise entsefalopaatia ja ajuturse ravi (4). Ägeda neerupuudulikkuse tekkel võib vajalik olla hemodialüüs (4).

Maoloputus

Maoloputust ei soovitata mürgistuste ravis kasutada, kuna puudub tõendus selle efektiivsuse kohta, sellel on potentsiaalselt eluohtlikke kõrvaltoimeid ning on olemas ohutuid seadetrakti dekontaminatsiooni meetodeid, nagu aktiivsöe manustamine (15).

Aktiivsüsi

Aktiivsüsi on üldiselt efektiivsem, kui seda manustada esimese tunni jooksul pärast toksiini manustamist (6, 16). Amatoksiinimürgistuse korral soovitatakse aktiivsütt manustada ka hiljem ja korduvates annustes, kuna see võib teoreetiliselt vähendada amatoksiinide korduvat imendumist läbi enterohepaatilise ringe (6, 13, 16). Aktiivsütt on soovituslik manustada kuni 4 ööpäeva jooksul pärast seente söömist, sest amatoksiinid võivad seadetraktis suures kontsentratsioonis esineda kuni 4 ööpäeva (8). Soovituslik annus on 50 g iga 4 tunni järel, tugeva iivelduse puhul võib manustada 12,5 g iga tund või 25 g iga 2 tunni järel (6).

Diurees

Amatoksiine võib uriinis leiduda kuni neljanda mürgistusjärgse päevani, mistõttu

võib adekvaatne diurees soodustada amatoksiinide eritumist (13). Varem soovitati rakendada forsseeritud diureesi, kuid on leitud, et täiskasvanutel on diurees 100 kuni 200 ml/h esimese 4 kuni 5 mürgistusjärgse päeva jooksul piisav, et soodustada amatoksiinide eritumist uriiniga (13).

Mürgi ekstrakorporaalne elimineerimine

Amatoksiinid ringlevad seerumis lühiaegselt ja väga väikeses kontsentratsioonis, mistõttu peetakse amatoksiinide eemaldamises normaalse neerufunktsiooniga patsientidel hemodialüüsi, hemoperfusiooni ja plasmafereesi vähe efektiivseks (9, 13, 16). Mõned autorid soovitavad sellegipoolest eelnimetatud meetodeid rakendada esimese 24–36 tunni jooksul pärast seente söömist, kuid nende efektiivsust ei ole kontrollitud uuringutes tõestatud (13, 16, 17).

Ägeda maksapuudulikkusega patsientidele on plasmaferees kontrollitud juhulikustatud uuringus näidanud elulemust parandavat toimet (18). Plasmaferees varustab organismi albumiini, immuunglobuliinide, koagulatsioonifaktorite ja fibrinolüütiliste valkudega ning aitab eemaldada kahjustunud rakkudest eralduvaid jääkaineid, vähendab põletikureaktsiooni ja soodustab seeläbi hepatotsüütide regeneratsiooni (18). Eelnimetatud põhjustel on üks autor soovitanud plasmafereesi rakendada ka juba kohe, kui tekib maksakahjustusele viitav transaminaaside tõus veres (17).

Amatoksiinimürgistuse ravis on kirjeldatud kahe ekstrakorporaalse maksa-funktsiooni toetava süsteemi kasutamist: *molecular adsorbent recirculating system* (MARS) ja *fractionated plasma separation and absorption* (FPSA). MARS ja FPSA on üksikutes juhtumiuuringutes ja väikese valimiga juhtumite analüüsides näidanud positiivset toimet elulemuse pikendamises maksasiirdamist vajavatel patsientidel ning amatoksiinide ja jääkainete eemaldamises (13). Nende efektiivsust pole juhulikustatud kontrollitud uuringutes tõestatud (13).

Bensüülpenitsilliin

Bensüülpenitsilliin on amatoksiinimürgistuse ravis enim kasutatud ravim, kuid see on näidanud ainult vähest mõju suuremuse vähendamisele (4, 6, 20). Suurimas, 2110 amatoksiinimürgistuse juhtumit käsitletud süstemaatilises analüüsis leidsid Poucheret

ja kaastöötajad (20), et bensüülpenitsilliiniga ravitute seas oli suurem 10,68% võrreldes keskmise suuremusega 11,58%. Bensüülpenitsilliin on OATP1B3 inhibiitor ja takistab seeläbi amatoksiinide transporti hepatotsüütidesse (13). Hepatoprotektiivse toime saavutamiseks soovitatud annused on tavapärestest annustest oluliselt suuremad, mistõttu esineb ka suurem oht kõrvaltoimeteks (20). Suures annuses bensüülpenitsilliini võimalikud kõrvaltoimed on allergilised reaktsioonid, hüpernatreemia või hüperkaleemia (sõltuvalt abiaimest), granulotsütopeenia, nefropaatia ning konvulsioonid ja kooma (4, 20).

Bensüülpenitsilliini kasutamist soovitatakse kaaluda juhul, kuid puudub võimalus manustada silibiniini (20, 21). Bensüülpenitsilliini soovituslik annus on 0,3–1 miljon TÜ/kg päevas püsiinfusioonina (soovituslik maksimaalne ööpäevane annus on 40 miljonit TÜ) (20).

Silibiniin

Silibiniin on maksakahjustuse toetusravis kasutatava marjaohaka ekstrakti silümariini kõige efektiivsem derivaat (13). Sarnaselt bensüülpenitsilliiniga takistab silibiniin amatoksiinide transporti hepatotsüütidesse, olles OATP1B3 inhibiitor (11). Silibiniin vähendab ka TNF- α vabanemist kahjustunud maksarakkudest, soodustab valgusünteesi ja maksa regeneratsiooni ning omab antioksidatiivset ja põletikuvastast toimet maksas (11). Poucheret' ja kaastöötajate (20) analüüsi põhjal oli silibiniiniga ravi-

tute seas suurem 5,6% võrreldes keskmise suuremusega 11,58%. Silibiniin monoteeraapiana on näidanud oluliselt suuremat suuremusest vähendavat toimet kui silibiniin kombineeritult bensüülpenitsilliiniga või bensüülpenitsilliini monoteeraapia (4, 9, 11). Tõsiseid kõrvaltoimeid silibiniinil teada ei ole, kuid veenisisesel manustamisel võib esineda vähest nahaõhetust (11).

Eesti Mürgistusteabekeskus (2) soovib silibiniini manustada 5–12,5 mg/kg 4 korda ööpäevas. Efektiivselt peetakse silibiniiniga ravi alustamist kuni 2 ööpäeva jooksul pärast seente söömist ja silibiniini soovitakse manustada 2 kuni 4 ööpäeva vältel. Eestis hoiustatakse silibiniini piirkondlikes haiglates ja enamikus keskhaiglates.

N-atsetüültsüsteiin

N-atsetüültsüsteiinil (NAC) on paratsetamoolimürgistuse korral hepatoprotektiivne toime (6). Amatoksiini- ja paratsetamoolimürgistuse sarnase mehhanismi tõttu on NACi hakatud kasutama ka amatoksiinimürgistuse ravis (6). NACil on maksas antioksidatiivne toime: NAC seob vabu radikaale ja suurendab antioksidandi glutatiooni sünteesi (6). Poucheret' ja kaastöötajate (20) analüüsi põhjal oli NACiga ravitud patsientide seas suurem 6,8% võrreldes keskmise suuremusega 11,58%.

NACi veenisisesel manustamisel on sagedaseks kõrvaltoimeks anafülaktoidsed reaktsioonid (16). Angioödeemi, hingamisraskuse või hüpotensiooni tekkel soovitatakse ravi peatada ja alustada taas 1 tunni

Tabel 1. Amatoksiinimürgistuse ravis kasutatavate ravimite toimemehhanism, näidustus ja annustamine (2, 6, 8, 14, 16, 20, 21)

Ravim	Toimemehhanism	Näidustus	Annustamine
Aktiivsüsi	Seedetrakti dekontaminatsioon	Kuni 4 ööpäeva pärast seente söömist	50 g iga 4 tunni järel kuni 4 ööpäeva jooksul pärast seente söömist
Silibiniin	OATP1B3 inhibiitor jt mehhanismid	Kuni 2 ööpäeva pärast seente söömist	5–12,5 mg/kg iga 6 tunni järel 2–4 ööpäeva jooksul*
N-atsetüültsüsteiin	Antioksidant	Kohe mürgistuse kahtluse korral või alles maksakahjustuse tekkel	150 mg/kg 1 tunni jooksul, 50 mg/kg 4 tunni jooksul ja 100 mg/kg 16 tunni jooksul** või 100 mg/kg 2 tunni jooksul ja 200 mg/kg 10 tunni jooksul***
Bensüülpenitsilliin	OATP1B3 inhibiitor	Kaaluda, kui silibiniin ei ole kättesaadav	1 miljon TÜ/kg ööpäevas (maksimaalselt 40 miljonit TÜ ööpäevas)

* Lahustada 500 ml 5% dekstroosilahuses ja manustada 2 tunni jooksul.

** Lahustada vastavalt 200 ml, 500 ml ja 1000 ml 5% dekstroosilahuses, 16tunnist infusiooni korrata olulise maksakahjustuse püsimisel.

*** Lahustada vastavalt 200 ml ja 1000 ml 5% dekstroosilahuses, 10tunnist infusiooni korrata olulise maksakahjustuse püsimisel.

Tabel 2. Kriteeriumid erakorralise maksasiirdamise näidustuse hindamiseks ägeda maksapuudulikkuse korral (1)

Clichy kriteeriumid	1) üle 30aastastel V faktori langus < 30% normist ja alla 30aastastel < 20% normist ning 2) III või IV astme entsefalopaatia
King's College'i kriteeriumid paratsetamoolimürgistuse korral	1) pH < 7,3 või laktaat > 3 mmol/l arteriaalses veres pärast adekvaatset infusioonravi või 2) kreatiniin > 300 µmol/l, INR > 6,5 ja III või IV astme entsefalopaatia
King's College'i kriteeriumid ilma paratsetamoolimürgistusega	1) INR > 7 või 2) vähemalt 3 järgnevast: a. INR > 3,5; b. bilirubiin > 300 µmol/l; c. vanus alla 10 või üle 40 aasta; d. ikteruse ja entsefalopaatia tekke vaheline aeg üle 7 päeva; e. ravimimürgistus
Ganzerti kriteeriumid	1) protrombiiniaeg 25% või alla selle 3. kuni 10. mürgistusjärgsel päeval ja 2) kreatiniin ≥ 300 µmol/l sama ajavahemiku jooksul
Escudié kriteeriumid	1) INR > 6 neljandal või hilisemal mürgistusjärgsel päeval

INR – *international normalised ratio*

möödudes, kui sümptomid on taandunud (16). Sügeluse, nahaõhetuse või urtikaaria tekkel võib ravi jätkata, urtikaaria korral soovitatatakse manustada antihistamiinikumi (16). Varasema teadaoleva anafülaktoide reaktiooni korral võib kaaluda profülaktiliselt antihistamiinikumi manustamist (16).

NACi soovitatatakse erinevate allikate põhjal manustada kohe amatoksiinimürgistuse kahtluse korral (14, 21) või alles maksakahjustuse tekkel (16, 20). Soovituslik annustamine on 150 mg/kg 1 tunni jooksul infusioonina, seejärel 50 ml/kg 4 tunni jooksul infusioonina ja 100 mg/kg 16 tunni jooksul infusioonina (16). 16tunnist infusiooni on soovituslik korrata, kui püsivad viited olulisele maksakahjustusele (20, 21).

Alternatiivselt võib analoogselt paratsetamoolimürgistusega kaaluda NACi manustamiseks lühendatud 12tunnist SNAP-ravi protokoll, mis on paratsetamoolimürgistuse korral näidanud vähem kõrvaltoimeid ja samasugust efektiivsust maksakahjustuse ennetamisel kui klassikaline 21 tundi vältava ravi protokoll järgimine (22, 23). SNAP-protokoll näeb ette NACi manustamist 100 mg/kg 2tunnise infusioonina ja seejärel 200 mg/kg 10tunnise infusioonina, vajadusel võib 10tunnist infusiooni korrata. Amatoksiinimürgistuse kontekstis SNAP-protokoll kasutamist kirjeldatud ei ole.

Maksasiirdamine

Ägeda maksapuudulikkuse tekkel võib vaja olla erakorraline maksasiirdamine (13).

Maksakahjustuse tekkel on soovituslik võtta varakult ühendust transplantatsioonikeskusega (14). Amatoksiinid ei põhjusta doonormaksale ohtu, kui siirdamine teha vähemalt 4 ööpäeva jooksul pärast seente söömist (4). Peamiseks küsimuseks on siirdamise ajastus (1). Varajase siirdamise korral võidakse see teha patsiendile, kes ka ilma siirdamiseta oleks paranenud, ja hilise siirdamise korral võib patsient surra enne doonormaksa leidmist (1).

Erakorralise maksasiirdamise näidustuse hindamiseks ägeda maksapuudulikkuse tekkel on olemas erinevaid kriteeriume: Clichy, King's College'i, Ganzerti ja Escudié kriteeriumid (1) (vt tabel 2). King's College'i kriteeriumid on enim kasutatud, kuid ainult Ganzerti ja Escudié kriteeriumid on loodud spetsiaalselt amatoksiinimürgistuse korral siirdamise näidustuse hindamiseks (1). Amatoksiinimürgistuse kontekstis on eelnevalt määratud kriteeriume omavahel võrreldud kahes analüüsis, kuid analüüside järeldused kriteeriumite paremusel kohta olid vastakad (10, 25). Escudié ja kaastöötajate analüüsi põhjal hindasid kõik kriteeriumid maksasiirdamise näidustust vähemalt 85% täpsusega (10). Escudié jt leidsid oma analüüsis veel, et kõigil kaheksal maksasiirdamist vajanud patsiendil tekkis kõhulahtisus 8 või vähema tunni jooksul pärast seente söömist, mistõttu võib seda pidada potentsiaalseks ohumärgiks, et patsient võib vajada maksasiirdamist (10). Kokkuvõttes puudub kuldne standard siirdamisnäidustuse hinda-

miseks, kuid maksasiirdamine on jätkuvalt ainuke tõhus ravimeetod halva prognoosiga juhtudel (13).

HAIGUSJUHU KIRJELDUS

43aastane ja 18aastane naisterahvas, ema ja tütar, toodi kiirabiga kell 15 erakorralise meditsiini osakonda (EMO). Nende kaebused olid iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja kõhuvalu. Emal olid kaebused tekkinud sama päeva hommikul kell 11 ja tütrell kell 9. Mõlemad patsiendid olid eelmisel õhtul kell 23 (vastavalt 12 ja 9 tundi enne sümptomite tekkimist) söönud seenekastet, mis oli valmistatud metsast ise korjatud seentest. Ema kirjelduse põhjal olid seened „ühtlaselt valge värvuse ja vihmavarju kujuga“.

Esmased analüüsid olid mõlemal patsiendil kõrvalekalleteta. Patsientide kaebuste, nende tekkeaja ja seente kirjelduse põhjal jäi valge kärbseseene mürgistuse kahtlus. EMOs alustati raviks korduvas annuses aktiivsöe ning veenisisesel silibiini ja C-vitamiini manustamist. Lisaks rakendati infusioonravi ja antiemeetilist ravi. Patsiendid hospitaliseeriti sisehaiguste osakonda intensiivravipalatisse, kus jätkati EMOs alustatud ravi.

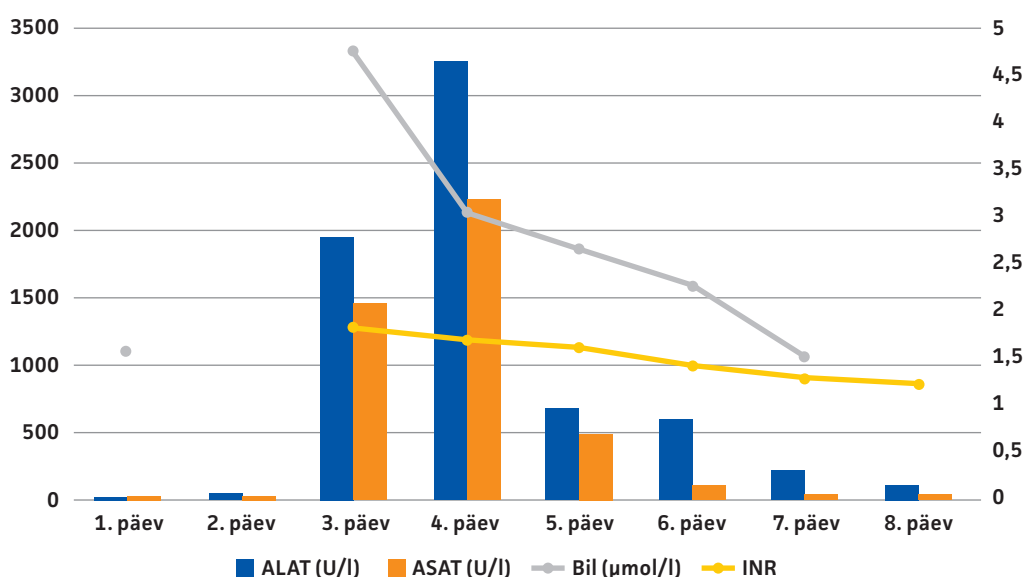
Järgneval, 2. mürgistusjärgsel päeval püüsid mõlemal patsiendil kõhuvalu, kõhulahtisus ja iiveldus. Ema analüüsid olid dünaamikata, tütrell esines vähene refe-

rentsvahemiku piiridesse jäävalaniini ja aspartaadi aminotransferaasi tõus veres (ALAT 13 → 42 U/l, ASAT 17 → 41 U/l).

3. mürgistusjärgsel päeval püüsid mõlemal patsiendil seedetraktikaebused. Ema analüüsid olid dünaamikata. Tütrell oli tekkinud väljendunud vere transaminaaside tõus (ALAT 1958 U/l, ASAT 1455 U/l), hüperbilirubineemia (bilirubiin (Bil) 47,5 µmol/l) ja koagulopaatia (*international normalised ratio* (INR) 1,83). Maksakahjustuse tõttu tütrell otsustati mõlemal patsiendil alustada NACi infusiooni ja mõlemale patsiendile teha plasmafereesi seanss. Tütar viidi maksakahjustuse tõttu edasiseks raviks III astme intensiivraviosakonda.

4. mürgistusjärgsel päeval oli ema kaebusteta. Tütrell püüsid kõhulahtisus ja alakõhuvalu, mida seostas alanud menstruaatsiooniga. Ema analüüsid püüsid kõrvalekalleteta, mistõttu emal NACi infusioon lõpetati. Tütrell püüsid vereanalüüsid transaminaaside tõus (ALAT 3259 U/l; ASAT 2226 U/l) ning hüperbilirubineemia ja koagulopaatia (Bil 30,4 µmol/l; INR 1,69), mistõttu tehti talle teine plasmafereesi seanss ja jätkati NACi infusiooniga.

5. mürgistusjärgsel päeval oli ema seisund ja analüüsid muutusteta. Tütrell püüsid kõhulahtisus, kuid analüüsid esines positiivne dünaamika (ALAT 685 U/l; ASAT 483 U/l; Bil 26,5 µmol/l; INR 1,61). Mõlemale patsiendile tehti plasmafereesi seanss ning



Joonis 2. Tütre vereanalüüsid: alaniini aminotransferaas (ALAT), aspartaadi aminotransferaas (ASAT), bilirubiin (Bil) ja *international normalised ratio* (INR) sõltuvalt mürgistusjärgsest päevast.

lõpetati ravi aktiivsöe, silibiniini ja C-vitaamiiniga, mida nad said kokku 4 ööpäeva.

6. mürgistusjärgsel päeval oli ema jätkuvalt kaebusteta ja tema analüüsid kõrvalekalleteta, mistõttu lubati ta koju. Tütrel püsis vähene kõhulahtisus ja analüüsid püsis positiivne dünaamika. Tütrele tehti neljas plasmafereesi seanss ja ta viidi tagasi sisehaiguste osakonna intensiivravipalatisse.

7. mürgistusjärgsel päeval olid tütre analüüsid jätkuvalt positiivse dünaamikaga, kuid püsis veelalaniini aminotransferaasi ja INRi tõus (ALAT 220 U/l; INR 1,28). Tehti viies plasmafereesi seanss ja lõpetati NACi infusioon.

8. mürgistusjärgsel päeval püsis tütrel kaebustest ainult tagasihoidlik kõhulahtisus. Analüüsid püsis vähenealaniini aminotransferaasi tõus (ALAT 102 U/l), teised analüüsid olid korras. Patsiendi tungival soovil lubati ta kodusele ravile.

Neerufunktsiooni näitajad jt haigusloos mitte kirjeldatud analüüsid püsisid mõlemal patsiendil kogu haigestumise jooksul oluliste kõrvalekalleteta. Erandiks oli mõlemal patsiendil tekkinud kerge hüpokaleemia, mis kaaliumi asendusraviga korrigeeriti. Eestis ei ole amatoksiinide kontsentratsiooni määramine kättesaadav, mistõttu põhines amatoksiinimürgistuse diagnoos seente kirjeldusel ja mürgistuse iseloomulikul kliinilisel pildil.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoril puudub huvide konflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

SUMMARY

Literature overview of amatoxin-containing mushroom poisoning and a case study of two patients with *Amanita virosa* poisoning

Karl Erik Lillo¹

Amatoxin-containing mushrooms can be fatal even in small amounts and cause acute liver failure. Historically, with only supportive treatment, the mortality rate has been as high as 47%, but with modern treatment it has decreased under 10%. Treatment is most effective when initiated during the first 24 hours of mushroom

ingestion, thus it is essential to promptly diagnose poisoning and initiate treatment. This article gives a literature overview of amatoxin-containing mushroom poisoning and discusses a case study of two patients with *Amanita virosa* poisoning.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Santi L, Maggioli C, Mastroroberto M, Tufoni M, Napoli L, Caraceni P. Acute Liver Failure Caused by *Amanita phalloides* Poisoning. *Int J Hepatol* 2012;2012:487480.
2. Terviseameti Mürgistusteabekeskus. <https://www.16662.ee/et/Kulastatud/05.10.2021>.
3. Kalamees K. Mürkseened ja seenemürgistused III. Amanitiinimürgistus. *Eesti Loodus* 2011. http://vana.loodusajakiri.ee/eesti_loodus/artikkel4007_3985.html Külastatud: 02.12.2021.
4. Enjalbert F, Rapior S, Nouguiet-Soulé J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:715–57.
5. De Olano J, Wang JJ, Villeneuve E, et al. Current fatality rate of suspected cyclopeptide mushroom poisoning in the United States. *Clin Toxicol (Phila)* 2021;59:24–7.
6. Garcia J, Costa VM, Carvalho A, et al. *Amanita phalloides* poisoning: Mechanisms of toxicity and treatment. *Food Chem Toxicol* 2015;86:41–55.
7. Le Daré B, Ferron PJ, Gicquel T. Toxic effects of amanitins: repurposing toxicities toward new therapeutics. *Toxins* 2021;13:417.
8. Olson KR, Anderson IB, Benowitz NL, et al. *Poisoning & Drug Overdose*. 7th ed. McGraw Hill; 2018.
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. Ganzert M, Felgenhauer N, Schuster T, Eyer F, Gourdin C, Zilker T. Knollenblätterpilzvergiftung. Silibinin und Kombination von Silibinin und Penicillin im Vergleich. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133:2261–7.
11. Escudié L, Francoz C, Vinel JP, et al. *Amanita phalloides* poisoning: reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. *J Hepatol* 2007;46:466–73.
12. Mengs U, Pohl RT, Mitchell T. Legalon® SIL: the antidote of choice in patients with acute hepatotoxicity from amatoxin poisoning. *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13:1964–70.
13. Ye Y, Liu Z. Management of *Amanita phalloides* poisoning: A literature review and update. *J Crit Care* 2018;46:17–22.
14. TOXINZ. National Poisons Centre, New Zealand. <https://21.toxinz.com/>. Külastatud 24.10.2021.
15. Benson BE, Hoppu K, Troutman WG, et al. Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. *Clin Toxicol (Phila)* 2013;51:140–6.
16. Nelson LS, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LW. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 11th ed. McGraw-Hill Education; 2019.
17. Jander S, Bischoff J, Woodcock BG. Plasmapheresis in the treatment of *Amanita phalloides* poisoning: II. A review and recommendations. *Ther Apher* 2000;4:308–12.
18. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol* 2016;64:69–78.
19. Poucheret P, Fons F, Doré JC, Michelot D, Rapior S. Amatoxin poisoning treatment decision-making: pharmacotherapeutic clinical strategy assessment using multidimensional multivariate statistical analysis. *Toxicol* 2010;55:1338–45.
20. Peredy TR. Amatoxin-containing mushroom poisoning (eg, *Amanita phalloides*): Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. In: Burns MM, Traub SJ, eds. *UpToDate*. Waltham: 2022.
21. Murray L, Little M, Pasco O, Hoggett K. *Toxicology Handbook*. 3th ed. Elsevier Australia; 2015.
22. Thanacoody HR, Gray A, Dear JW, et al. Scottish and Newcastle antiemetic pre-treatment for paracetamol poisoning study (SNAP). *BMC Pharmacol Toxicol* 2013;14:20.
23. Pettie JM, Caparrotta TM, Hunter RW, et al. Safety and efficacy of the SNAP 12-hour acetylcysteine regimen for the treatment of paracetamol overdose. *E Clin Med* 2019;11:11–7.
24. Ganzert M, Felgenhauer N, Zilker T. Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. *J Hepatol* 2005;42:202–9.

¹ Anaesthesiology Clinic, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Karl Erik Lillo karlerik.lillo@regionaalhaigla.ee

Keywords: amatoxin, poisoning, treatment