

Multiorgánové selhání po opakované intoxikaci tisem červeným

MUDr. Tomáš Suchý

Koronární jednotka interního oddělení, Oblastní nemocnice Kladno

Autor popisuje průběh intoxikace tisem červeným u mladého pacienta. Tento poměrně vzácný typ otravy má velmi vysokou mortalitu. Příčinou je významný kardiotoxický účinek taxinů. V závěru sdělení jsou stručně uvedeny dostupné terapeutické možnosti.

Klíčová slova: tis červený, taxiny, kardiotoxicita.

Multiple organ failure induced by repeated yew intoxication

The author describes the course of yew intoxication at a young patient. This relatively rare type of poisoning is associated with high mortality rate. It is caused by significant cardiotoxic effect of taxines. In conclusion the author briefly reviews available therapeutic options.

Key words: yew, taxines, cardiotoxicity.

Interní Med. 2015; 17(4): 206–207

Úvod

Tis červený (*Taxus baccata*) je dvoudomá stálezelená jehličnatá dřevina. Patří mezi nejedovatější rostliny vyskytující se ve volné přírodě. Toxicita je způsobena alkaloidy taxiny (krystalický taxin A a amorfní taxin B). Kromě červeného míšku obalujícího semeno jsou alkaloidy obsaženy v celé rostlině. Jako letální dávka se popisuje požití odvaru z 50–100 jehlic. U samotného jehličí je letální dávka jen velmi těžko odhadnutelná (často dochází ke zvracení při podráždění žaludku, starší jehlice jsou tvrdé a mohou projít zažívacím traktem beze změny. Požití i velmi malého množství jehličí ale nelze v žádném případě podceňovat.

Toxický účinek taxinů (více vyjádřený u taxinu B) je dán bloádou natriových a kalciových kanálů v kardiomyocytech. Působí negativně chronotropním, inotropním a dromotropním účinkem, mají výrazný proarytmogenní efekt. Kromě toho vyvolávají těžkou periferní vazodilataci.

Taxany – alkaloidy s podobnou chemickou strukturou, jsou využívány v onkologii pro svůj cytostatický účinek. Brání degradaci buněčných mikrotubulů, a interferují tak s průběhem mitózy. Docetaxel byl poprvé izolován z tis červeného, paclitaxel z tis tichomořského. Dnes jsou vyráběny semisynteticky z rostlinného prekurzoru.

Taxiny se velmi rychle vstřebávají v kyselém prostředí žaludku, vylučovány jsou především játry. Jejich farmakokinetické vlastnosti zatím nebyly detailně prostudovány. Biologický poločas se asi zásadně neliší od taxanů (paclitaxel $T_{1/2} = 7$ h, docetaxel $T_{1/2} = 12$ h). Většina těžkých otrav je v rámci suiciálního pokusu dospělých, kdy nejde o demonstrační jednání. Smrt obvykle nastává jen několik málo hodin po intoxikaci. Příčinou je asystolie, elektromechanická

disociace či maligní komorové arytmie. Kromě kardiotoxicity je spíše vzácně popisováno jaterní a renální poškození, které se u většiny otrav nestihne klinicky projevit při rychlém nástupu kardiotoxického účinku.

Vlastní kazuistika

Na akutní příjem naší nemocnice byl přijat 19letý pacient pro suspektní intoxikaci tisem červeným. Udával, že v posledních třech dnech opakovaně v suiciálním úmyslu spolykal rozkousané bobule tis (první den pět bobulí, druhý den navýšil dávku na deset bobulí). Kromě nauzey a palpitací neměl výraznější potíže. Další den v ranních hodinách snědl dvě malé větvičky stejné rostliny. Okolo poledne si příbuzní všimli změny stavu. Nemocný byl pobledlý, udával slabost a bolesti břicha. Ve večerních hodinách opakovaně kolabuje, volána RZP. Při příjezdu posádky nemocný komunikuje a přiznává intoxikaci tisem. Objektivně je kardiopulmonálně kompenzován, mírně hypotenzní (TK 100/50 mmHg, TF 85/min.). Na EKG je sinusový rytmus s AV blokem I. stupně (PQ 280 ms), nespecifická porucha nitrokomorového vedení (QRS 140 ms), QTc v normě. Během transportu dochází k zástavě oběhu při fibrilaci komor, okamžitě 2x defibrilován. Po druhém výboji následuje desetisekundová asyolická pauza. Krátce poté se rozbíhá monomorfni komorová tachykardie se spontánní verzí na sinusový rytmus. Po předání na akutní příjem recidiva fibrilace komor. Po defibrilaci došlo k obnovení oběhu a stavu vědomí. Podán Amiodaron 150 mg i.v. pomalým bolusem. I přes poměrně dlouhý časový interval od poslední intoxikace proveden výplach žaludku s podáním adsorbencia a laxativa. Ve výplachu není patrné jehličí či bobule tis. V rozboru krevních

Obrázek 1. Tis červený



plynů zjištěna mírná laktátová acidóza, mineralogram byl v normě. Z dalších nálezů bych zmínil renální insuficienci (odhad glomerulární filtrace 0,46 ml/s dle výpočtu MDRD) a známky těžkého hepatocelulárního poškození (transaminázy > 100 ukat/l) s mírnou koagulopatií. Echokardiografické vyšetření prokazuje těžkou systolickou dysfunkci nedilatované levé komory, ejekční frakce odhadem 20 %. V dalším průběhu bez nutnosti podání vazopresorické či inotropní podpory. EKG změny, echokardiografický nález a renální funkce se upravily k normě během dalších 48 hodin, markery jaterního poškození byly ve výrazném poklesu. Toxikologické vyšetření potvrzuje přítomnost taxinů v moči. Devátý den hospitalizace jsme pacienta přeložili do lůžkového psychiatrického zařízení.

Diskuze

Otrava tisem červeným je spojena s velmi vysokou mortalitou, která je daná kardiotoxickým účinkem taxinů. V našem případě se současně projevila i nefro- a hepatotoxicita taxinů, což si vysvětlujeme protražovaným působením taxinů v organizmu.

K dispozici máme jen velmi omezené léčebné možnosti. Mezi nejdůležitější opatření řadíme

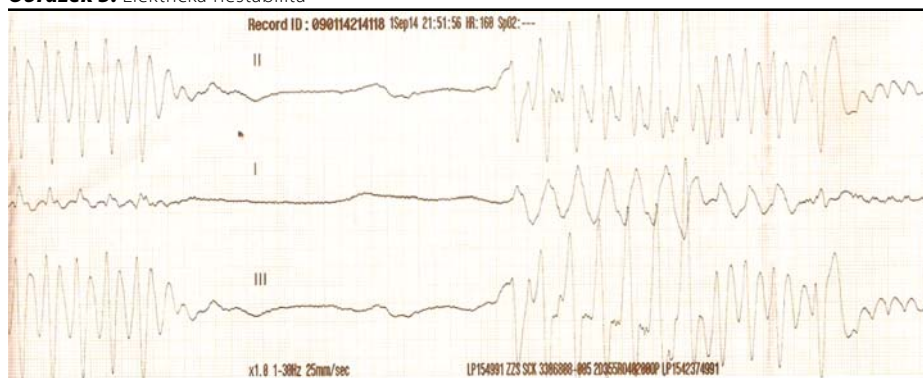
zamezení dalšímu vstřebávání toxinů. Specifické antidotum neexistuje. Testovalo se podání specifické vazebné protilátky proti digoxinu bez jednoznačného efektu. Digoxin i taxany patří do skupiny přírodních alkaloidů a mají podobné chemické složení. Myšlenka je založena na předpokládané vyšší afinitě taxinů k DigiFab, než k buněčným membránovým strukturám. Také hemodialýza se ukázala jako neúčinná metoda. Velikost molekuly taxinů znemožňuje průchod dialyzační membránou, ani použití speciálních filtrů nevedlo ke snížení jejich plazmatické koncentrace. Dalším důvodem je vysoká vazba taxinů na plazmatické bílkoviny (> 95 %). Dočasná transvenózní kardiostimulace může být prospěšná při výskytu těžkých bradyarytmií. Jsou ale dokumentovány případy, kdy použití kardiostimulace zcela selhalo. Při arytmogenní bouři je doporučováno podání amiodaronu, jednoznačná data pro tuto indikaci chybí.

Slibnou metodou ke zvládnutí kardiogenního šoku je použití přechodné podpory ECMO (extracorporeal membrane oxygenation). Zajistí dostatečnou perfuzi životně důležitých orgánů a tím je také umožněna další eliminace taxinů játry. Při poklesu jejich koncentrace dochází rychle k elektrické stabilizaci a ke zlepšení kontraktility myokardu (bridge to recovery). V literatuře lze dohledat čtyři kazuistiky, kdy bylo při těžké otravě taxiny s kardiogenním šokem nereagující na běžnou terapii použito veno-arteriální ECMO. Celková doba, po kterou bylo ECMO zavedeno, se pohybovala mezi 1–3 dny. Tři pacienti byli při dimisi bez neurologického deficitu, přestože čas do obnovení oběhu pomocí mechanické podpory byl v jednom případě 82 minut. Je třeba zmínit, že zástava oběhu vznikla v lékařské ordinaci a po celou dobu transportu na specializované pracoviště probíhala účinná kardiopulmonální resuscitace pomocí přístroje Lucas (Medtronic Inc., USA). Těžké intoxikace obecně patří mezi uznávané indikace k použití ECMO. Oproti akutním koronárním syndromům bývá příčina srdečního selhání plně reverzibilní a mechanickou podporu tak lze ukončit mnohem dříve. I přes velký technologický pokrok hraje zásadní roli rychlost a kvalita poskytnuté přednemocniční péče.

Obrázek 2. Fibrilace komor spouštěná komorovou extrasystolou R na T (12-svod. EKG)



Obrázek 3. Elektrická nestabilita



Literatura

1. Feldman R, Chrobak J, Liberek Z, et al. Four cases of poisoning with the extract of yew (*Taxus baccata*) needles. Polish Archives of Internal Medicine. 1988; 79: 26–29.
2. Wilson C, Sauer J, Hooser S. Taxines: a review of the mechanism and toxicity of yew (*Taxus* spp.) alkaloids. Toxicon. 2001; 39: 175–185.
3. Vališ M, et al. Common yew taxin intoxication: a case report. Journal of Medical Case Reports. 2014; 8: 4.
4. Panzeri C, Bacis G, Ferri F, et al. Extracorporeal life support in a severe *Taxus baccata* poisoning: case report. Clinical Toxicology (Philadelphia, PA). 2010; 48: 463–465.
5. Thooft A, Goubella A, Fagnoul D, et al. Combination of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation and hypothermia for out-of-hospital cardiac arrest due to *Taxus* intoxication. Canadian Journal of Emergency Medicine. 2013; 15: 1–4.
6. Soumagne N, Chauvet S, Chatellier D, et al. Treatment of yew leaf intoxication with extracorporeal circulation. American Journal Emergency Medicine. 2011; 29: 354.

7. Venzin M, König S. Haemodialysis in *Taxus baccata* poisoning: a case report. The Quarterly Journal of Medicine. 2012; 105: 359–361.

8. Brzek V, Volt M, Horák M. VA ECMO—součást léčby otravy taxinem. Cor et vasa. 2012; 11–12: 644.

Článek přijat redakcí: 1. 2. 2015

Článek přijat k publikaci: 27. 4. 2015

MUDr. Tomáš Suchý

Koronární jednotka interního oddělení,
Oblastní nemocnice Kladno
Vančurova 1548, 272 59 Kladno
tomas.suchy@volny.cz