



Kasuistika | Case report

Kardiotoxicita tisů červeného

(Cardiotoxicity of yew)

Ondřej Piskač^a, Jan Stříbrný^b, Hana Rakovcová^c, Martin Malý^a^a Kardiologické oddělení, Interní klinika, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha, Česká republika^b Vojenský ústav soudního lékařství, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha, Česká republika^c Klinika pracovního lékařství, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 2. 9. 2014

Přepřacován: 20. 11. 2014

Přiját: 21. 11. 2014

Dostupný online: 23. 12. 2014

Klíčová slova:

Arytmie

ECMO

Otrava

Srdeční selhání

Tis červený

Keywords:

Arrhythmia

ECMO

Heart failure

Poisoning

Yew

SOUHRN

Tis červený (lat. *Taxus baccata*) je okrasný strom. Jedovaté alkaloidy – taxiny – jsou obsaženy v plodech, jehličích a kůře tohoto stromu. Jako smrtelná dávka se udává odvar z 50 g jehličí. Pacienti, kteří užili letální dávku, často umírají v kardiogenním šoku navzdory protrahované resuscitační péči. Třebaže neexistuje specifická léčba, u některých pacientů se dá asystolická fáze překonat zavedením extrakorporální membránové oxygenace (ECMO). O terapeutických metodách uváděných v literatuře se píše pouze kasuisticky a není jasné, zda byly všechny tyto metody účinné nebo pacient pozřel dávku, která nebyla smrtelná. V naší kasuistice popisujeme letální intoxikaci jehličím tisem červeným při pokusu o sebevraždu a shrnujeme léčebné možnosti popisované v literatuře.

© 2014, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

The Common Yew (*Taxus baccata*) is an ornamental tree. The taxine alkaloids that are contained in yew berries, needles or bark are poisonous. The lethal dose for an adult is reported to be 50 g of yew needles. Patients who ingest a lethal dose frequently die due to cardiogenic shock, in spite of resuscitation efforts. Although no specific therapy exists, in some patients the asystole phase can be overcome by instituting extracorporeal membrane oxygen therapy (ECMO). Therapeutic procedures reported in the literature are only referred to in published case reports and it is not self-evident whether they have been effective or whether the patient had ingested a non-lethal dose of the toxins. In our case report, we describe lethal intoxication by common yew needles in a suicide attempt and summarize the treatment options referred to in literature.

Adresa: MUDr. Ondřej Piskač, Kardiologické oddělení, Interní klinika, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6, e-mail: ondrej.piskac@uvn.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2014.11.003

Úvod

Tis červený (lat. *Taxus baccata*) obsahuje jedovaté alkaloidy – taxiny – přítomné v plodech, jehličích a kůře tohoto stromu. Jako letální dávka se udává odvar z 50 g jehličí. Dle statistik Toxikologického informačního střediska v České republice tvoří z celkového počtu konzultací intoxikací otrava tisem červeným minoritu. Relativně častější je náhodné požití dětí do tří let věku. Tyto případy probíhají spíše bezpříznakově nejspíše pro malou požitou dávku. Suicidiální pokusy, kdy tyto případy mají zpravidla těžší průběh, jsou spíše raritní (podrobně tabulka 1).

Kasuistika

Pěťadvacetiletý pacient byl avizován rychlou záchrannou službou pro vysokou suspekci na otravu tisem červeným jako *tentamen suicidii*. Lékařská pomoc byla volána přítečkyní ve 14.15 poté, co jí pacient otravu krátce po požití jedovatého odvaru telefonicky sdělil. Při příjezdu na oddělení emergency v 15.05 byl pacient spontánně ventilující, hemodynamicky stabilní se vstupním aTK 105/75 mm Hg, pulsem 100/min, saturací 100 %. EKG od RZS vykazoval sinusovou tachykardii se širokým komplexem QRS – 0,15 ms (obr. 1). Výplach žaludku byl proveden již přednemocničně a na oddělení emergency byl výplach opětovně proveden nasogastrickou sondou. Vstupní laboratoř vykazovala acidózu s pH 7,1, koncentrací laktátu 2,5 mmol/l. Krevní obraz, renální, jaterní funkce i mineralogram byly v normě, pouze byla evidována hraniční kalemie – 3,4 mmol/l, avšak při zmíněné acidóze. Vnitřní prostředí bylo korigováno podáním 200 ml 8,4% NaHCO₃. Na EKG byl přítomen nadále sinusový rytmus, nicméně s dalším rozšířením komplexu QRS na 0,16 ms. V 15.40 dochází k rozvoji bezvědomí při fibrilaci komor. Byly provedeny opakované defibrilace za kontinuální infuze amiodaronu. Pro rozvoj arytmogenní bouře s kardiogenním šokem byl nemocný sedován, byla provedena orotracheální intubace (OTI) s následnou umělou plicní ventilací (UPV) s nutností opakované kardiopulmonální resuscitace (KPR). Stav vyžadoval postupné navýšování katecholaminové podpory. Pro

těžkou bradykardií s bizarním širokým komplexem QRS byla zavedena dočasná kardiostimulace. Ta však byla přes echokardiografické ověření správnosti zavedení postupně bez efektu. Koncentrace laktátu eskalovala na 9,1 mmol/l, pH se při pokračujících pomalých bolusech 200 ml 8,4% NaHCO₃ nepodařilo zvýšit nad 7,25, kalemie klesala přes substituci pod 3,3 mmol/l. Hemodynamicky byl pacient těžce nestabilní na resuscitačních dávkách adrenalinu s noradrenalinem. Zavedená hemodialyzační léčba byla bez efektu s rozvojem elektromechanické disociace a úmrtím pacienta ve 20.00 pod obrazem asystolie. Sekčně byl prokázán nález kongesce mozku a plic, kde byla přítomna alveolární hemoragie. Nález na srdci vyjma dilatace pravostřanných oddílů byl makroskopicky bez pozoruhodností. V lumen tenkého střeva byly nalezeny jehličky tisu. Otrava tisem červeným byla následně potvrzena i toxikologickým rozbohem žaludečního obsahu z prvního výplachu od záchranné služby.

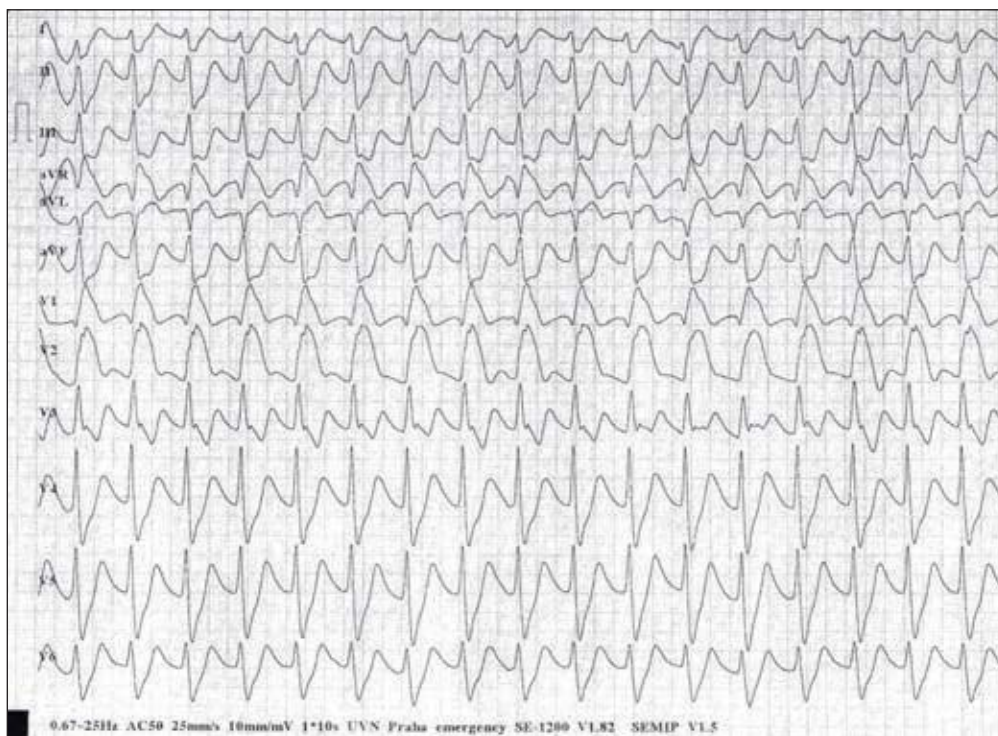
Diskuse

Tis červený (*Taxus baccata*), patřící do čeledi *Taxaceae*, je středně vysoký, stále zelený strom dorůstající délky 10–15 m. Sedm druhů je rozšířeno na severní polokouli v Evropě, Asii, na severu Afriky a jeden druh se vyskytuje v Indonésii. V České republice je výskyt sporadický. Název tisu červeného je odvozen od načervenalé odlupující se kůry. Jehličky na větvích jsou dvouřadě uspořádané, žijí asi osm let, potom opadávají. Tis je dvoudomá dřevina, samčí šištice jsou kulovitěho tvaru, samičí květy jsou vrcholové vajíčka podepřená jedním či dvěma páry listenů. S výjimkou červeného míšku jsou všechny části tisu jedovaté pro obsah taxinů. Historicky se odvar z tisu používal k vyvolání potratů, k vraždám, dřevo se používalo k výrobě luků, při napuštění černí se dřevo tisu pod názvem německý eben používalo k výrobě nábytku. V dnešní době tis nachází své místo pro svůj atraktivní vzhled a vzácný výskyt v podstatě pouze jako okrasná dřevina [1].

Alkaloidy tisu (taxiny) jsou známy od poloviny 19. století, kdy Peretti chemicky analyzoval jehličky tisu anglického. Až v polovině 20. století Graf a Boeddeker objevili, že ta-

Tabulka 1 – Statistika konzultací otrav tisem červeným (laskavě poskytnuto MUDr. H. Rakovcovou, Toxikologické informační středisko)

Rok	Celkový počet konzultací	Z toho konzultace tis červený	Tis červený, do 18 let	Z toho děti do tří let	Nad 18 let	Těžký průběh náhodného požití	V sebevražedném pokusu	Těžký průběh po sebevražedném pokusu
2014	15 224	147	113	82	34	0	2	0
2013	15 072	117	88	78	29	0	10	0
2012	14 702	82	59	44	23	0	6	1
2011	12 879	162	110	73	52	0	8	2
2010	11 776	76	66	48	10	0	4	0
2009	10 019	85	79	64	6	0	1	1
2008	9 741	71	63	43	8	0	3	0
2007	11 423	93	79	61	14	0	8	2
2006	9 965	86	64	60	12	0	1	1
2005	9 502	86	64	55	12	0	6	0



Obr. 1 – EKG ukazuje tachykardii se širokým komplexem QRS.

xin je heterogenní směsí. Pomocí spektrofotometru, chromatografu a infračervené analýzy pak byly rozpoznány dva hlavní typy taxinů – A a B [2]. Postupně pak byly identifikovány i ostatní isoformy a estery základních taxinů, např. isotaxin B či taxin I a II [3]. Největší kardiotoxicitu vykazuje taxin B [4]. Mechanismus jeho působení spočívá v nárůstu cytoplazmatického vápníku v kardiomyocytech při antagonismu sodíkovapítkové pumpy (dále Na/Ca pumpy). Mechanismus je obdobný jako účinek verapamilu. Kardiospecifita taxinů je vysoká. V daleko menší míře a nespecificky je postižen gastrointestinální trakt [5].

Toxikologický screening při suspekci na otravu tisem se opírá o tenkovrstevnou chromatografii a detekci 3,5-dimethoxyfenolu, avšak specifita není 100%. Pozitivní hodnoty 3,5-dimethoxyfenolu při otravě se pohybují nad 300 ng/ml [6]. K přesnému laboratornímu potvrzení je nutná přímá detekce taxinů vysoce účinnou kapalinovou chromatografií v kombinaci s hmotnostní spektrometrií. Biologický poločas metabolitů taxinů se pohybuje mezi 11–13 h a jejich detekovatelnost po požití může být ještě kolem 120 h od digesce [7].

Pro přítomnost nenasycené laktonové skupiny je chemická struktura taxinů podobná digitalisu, což může vést k falešně pozitivním výsledkům při vyšetření na digoxin.

Čas od užití letální dávky do smrti bývá 2–5 h, symptomatologie se objevuje od 30 minut do jedné hodiny od požití. Známky otravy tisem jsou nespecifické. Patří mezi ně nevolnost, zvracení, porucha barevného vidění, abdominální bolest, svalové křeče. Mezi klinické příznaky patří dilatace zornic, dyspnoe, časně tachykardie, později spíše bradykardie, tonicko-klonické křeče, somnolence až bezvědomí. Na EKG můžeme nalézt v časně fázi otravy četné extrasystoly, posléze setrvalé komorové tachykardie, fibrilaci

komor, preterminálně bizarní, výrazně rozšířený komplex QRS s bradykardií. Terminálně následuje elektromechanická disociace a asystolie. Laboratorně bývá přítomna metabolická acidóza, hypo- i hyperkalémie, hyponatrémie. Laboratorní známky renálního či jaterního selhání se nepopisují a nebyly zaznamenány ani u našeho pacienta.

Digestce jehličí tisu je velmi pomalá (častý sekční nález v gastrointestinálním traktu [GIT]), vstřebávání urychluje nízké žaludeční pH. Primární a zásadní terapií je rychlý přednemocniční výplach žaludku. Efekt podání bikarbonátu sodného žaludeční sondou k alkalizaci trávicích šťáv a teoretickému snížení vstřebávání taxinů z GIT do krve nebyl prokázán v jedné animální studii a není žádná evidence o prospěšnosti podání u lidí. Intravenózní podání bikarbonátu bolusově s následným kontinuálním podáním s úpravou dle aktuální hodnoty pH krve mělo v několika případech s korekcí metabolické acidózy i vliv na zkracování komplexu QRS s následnou dobrou klinickou odezvou [8]. V případě progresu metabolické acidózy s nárůstem laktátu přes maximální farmakologickou intervenci má být zahájena hemoeliminační metoda. V jedné švýcarské kasuistice byl pacient s dočasnou kardiostimulací na excesivních dávkách katecholaminů s progredující metabolickou acidózou připojen na high-flux hemofiltraci s postupnou regresí katecholaminové podpory při upravující se acidobazii. Sledování koncentrací taxinu B u tohoto pacienta v hemofiltrátu, séru a moči ukázalo, že taxin B a odvozené nejspíše ani taxin A nejsou dialyzovatelné a eliminace je pouze endogenní, a to farmakokinetikou nultého řádu. Mohlo by to znamenat, že kardiotoxicita taxinů není dána pouze přímou bloádou Na/Ca pumpy, ale i vlivem na poruchu vnitřního prostředí [9].

Rekurentní maligní komorové arytmie obvykle nereagují na podávání amiodaronu, účinnější je podávání vysokých dávek lidocainu [8]. Pokud uvedená léčba není účinná a dojde k poruše vědomí na základě rozvíjejícího se kardiogenního šoku, pokračuje se v komplexní resuscitační léčbě s OTI, UPV s kombinovanou katecholaminovou podporou a zevní srdeční masáží. Ve fázi bradykardie s hypotenzí je plně indikována zevní či transvenózní dočasná kardiostimulace, avšak s progresí negativně inotropního účinku taxinů a rozvojem elektromechanické disociace i tato terapie ztrácí svou roli. V této fázi většina pacientů umírá. Výjimkou jsou pacienti, u kterých se pomocí zavedení extrakorporální membránové oxygenace (ECMO) podaří překlenout fázi asystolie [10]. Po eliminaci taxinů je dokumentováno, že se u přeživších pacientů funkce myokardu upravuje *ad integrum* [11]. Chronické postižení myokardu ve smyslu nekrózy s následnou fibrózou bylo literárně popsáno pouze po otravě u krav [12]. V rámci komplexní resuscitační péče je dokumentován případ účinné kombinace mírné terapeutické hypotermie s mechanickou zevní masáží s následným zavedením ECMO, pokračováním mírné terapeutické hypotermie s dobrým výsledným neurostatem i kardiovaskulárními funkcemi [13]. V komplexní poresuscitační terapii u otrav tiselem je opakovaně dokumentován dobrý efekt neuroprotektivního použití mírné terapeutické hypotermie [14].

Pro chemickou podobnost taxinů s digoxinem se jako „specifické antidotum“ zkoušelo podávání digoxinu specifické protilátky. V některých případech došlo ke zlepšení stavu. Protilátka v těchto kasuistikách však byla použita jako konkomitantní terapie u pacientů, jejichž klinický stav se relativně zlepšoval. U stavů, kdy docházelo k rozvoji kardiogenního šoku, protilátka nebyla účinná a není jasný důkaz pro léčebné použití ve „standardní“ terapii otravy [15].

Závěr

Statisticky jsou těžší otravy tiselem červeným sporadické, specifickou účinnost léčby těchto pacientů lze těžko spolehlivě ověřit. Veškerá výše uvedená léčba je podpůrná a průběh intoxikace vzhledem k eliminaci taxinů nultého řádu závisí především na množství požitých a vstřebaných látek. Určení koncentrace taxinů je však vzhledem k rychlosti jejich toxických účinků zdlouhavé, a tak se nabízí otázka, zda suspektně závažné intoxikace tiselem červeným z terénu nereferovat přímo na pracoviště s možností zavedení ECMO.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Práce nebyla žádným způsobem finančně podpořena.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že v souvislosti s touto prací byla dodržena veškerá etická a publikační pravidla.

Informovaný souhlas

Pacient pro svůj vážný zdravotní stav nemohl podepsat informovaný souhlas, nicméně verbálně nedal nesouhlas s hospitalizací či poskytováním lékařské péče, která byla prováděna *lege artis* bez experimentálních postupů vyžadujících dodatečný informovaný souhlas.

Literatura

- [1] S. Hejny, E. Slavík, Květena ČSR, Praha, Academia, 1988, s. 344–346.
- [2] C. Wilson, J. Sauer, S. Hoose, Taxines: a review of the mechanism and toxicity of yew (*Taxus* spp.) alkaloids, *Toxicol* 39 (2001) 175–185.
- [3] F. Musshoff, B. Madea, Modern analytical procedures for the determination of taxus alkaloids in biological material, *International Journal of Legal Medicine* 122 (2008) 357–358.
- [4] T. Grobosch, B. Schwarze, N. Felgenhauer, Eight cases of fatal and non-fatal poisoning with *Taxus baccata*, *Forensic Science International Journal* 227 (2013) 118–126.
- [5] A.M. Ruha, D.A. Tanen, K.A. Graeme, et al., Hypertonic sodium bicarbonate for *Taxus media*-induced cardiac toxicity in swine, *Academic Emergency Medicine* 9 (2002) 179–185.
- [6] J. Pierog, B. Kane, K. Kane, J.W. Donovan, Management of isolated yew berry toxicity with sodium bicarbonate: a case report in treatment efficacy, *Journal of Medical Toxicology* 5 (2009) 84–89.
- [7] T. Schulte, Lethal intoxication with leaves of the yew tree (*Taxus baccata*), *Archives of Toxicology* 39 (1975) 153–158.
- [8] B. Von Dach, R. Streuli, Lidocaine treatment of poisoning with yew needles (*Taxus baccata* L.), *Schweiz Medical Wochenschrift* 30 (1988) 1113–1116.
- [9] M. Venzin, S. König, Haemodialysis in *Taxus baccata* poisoning: a case report, *Quarterly Journal of Medicine* 105 (2012) 359.
- [10] M. Łukasik-Glebocka, A. Sienko, D. Klimaszek, Effective intracavitary pacemaking for *Taxus baccata*-induced cardiac conduction defects and arrhythmias, *Przegl Lek Journal* 64 (2007) 298–300.
- [11] C. Panzeri, G. Bacis, F. Ferri, et al., Extracorporeal life support in a severe *Taxus baccata* poisoning, Case report, *Clinical Toxicology (Philadelphia, PA)* 48 (2010) 463–465.
- [12] G.N. Burcham, K.J. Becker, J.M. Tahara, et al., Myocardial fibrosis associated with previous ingestion of yew (*Taxus* sp.) in a Holstein heifer: evidence for chronic yew toxicity in cattle, *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 25 (2013) 147–152.
- [13] A. Thooft, A. Goubella, D. Fagnoul, 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* 15 (2013) 1–4.
- [14] N. Soumagne, S. Chauvet, D. Chatellier, et al., Treatment of yew leaf intoxication with extracorporeal circulation, *American Journal of Emergency Medicine* 29 (2011) 354–356.
- [15] R. Cummins, J. Haulman, L. Quan, et al., Near-fatal yew berry intoxication treated with external cardiac pacing and digoxin-specific FAB antibody fragments, *Annals of Emergency Medicine* 19 (1990) 38–43.

Z anglického originálu online verze článku přeložil autor.