Trimeresurus albolabris (štrkáčovec bieloústý) – hlásenie uhryznutia: kazuistika

František Nehaj¹, Marianna Kubašková², Michal Mokáň¹, Juraj Krivuš¹, Ivana Gomolová¹, František Kovář¹, Martin Jozef Péc³, Marián Mokáň¹

¹I. interná klinika JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

²Rádiologická klinika JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

³JLF UK Martin, Slovenská republika

Súhrn

Toxikológia je špecializovaná vedná disciplína, ktorá sa zaoberá mikrobiologickými, rastlinnými a zvieracími jedmi, otravami a toxínmi. Táto disciplína nezahŕňa iba pôsobenie účinku a chemické zloženie toxínov, ale aj biologickú povahu organizmov produkujúcich jedovaté látky, štruktúru a funkciu aparátu syntetizujúceho tieto látky a ich možnosti použitia. Z medicínskeho hľadiska k dôležitým funkciám toxikológie patrí skúmanie vplyvu jedu na organizmus a terapia intoxikácie. Rod *Trimeresurus*, do ktorého patrí štrkáčovec bieloústý, je rozsiahly a zahŕňa približne 36 druhov štrkáčovcov. Hadie jedy majú rôzne zloženie, podľa ktorého môžu ovplyvňovať kardiovaskulárny a nervový systém, obličky, hemokoaguláciu, cievnu stenu a svalové bunky. V tejto práci prezentujeme ojedinelú kazuistiku uhryznutia hadom druhu štrkáčovec bieloústý a liečebný postup pri intoxikácii hadím jedom. Rýchle posúdenie, pozorovanie a včasný špecifický manažment sú kľúčom liečby intoxikácie hadím jedom.

Kľúčové slová: hadí jed – hemotoxín – intoxikácia – jedom indukovaná konzumpčná koagulopatia – liečba – štrkáčovec bieloústý – *Trimeresurus albolabris*

Trimeresurus albolabris (white-lipped green pit viper) – bite report: case report

Summary

Toxicology is a specialized scientific discipline, focusing on microbiological, botanical and animal venoms, poisons and toxins. This discipline includes more than just the chemistry and mode of action of a toxin, but also with the biology of venom or poison producing organism, the structure and function of the venom apparatus, as well as the use of the venom or poison. The discipline of toxicology involves the study of the poison on living organisms and the therapy of the intoxication. A genus *Trimeresurus*, to which belongs Green Pit Viper, is large and includes around 36 types. Snake venoms have various composition and they can effect cardiovascular and nervous system, kidneys, hemocoagulation, vessel wall and muscle cells. In this article, we are presenting a rare case report about *Trimeresurus albolabris*, review of literature and general treatment after intoxication with snake venom. Prompt assessment, observation and early specific management are the keys to treat intoxication with snake venom.

Key words: hemotoxin – intoxication – snake venom – treatment – *Trimeresurus albolabris* – venom-induced consumption coagulopathy – white-lipped green pit viper

Úvod

Štrkáčovce sú malé až stredne veľké hady so štíhlym a svalnatým telom v dĺžke od 40 do 120 cm. Hlava má charakteristický trojuholníkový tvar, farba tela je prevažne zelená, zelenožltá alebo zelenomodrá, ale môžu byť aj hnedej farby. Sú to nočné tvory a väčšina žije stromovým životom. Sú to rýchle hady s nervóznym charakterom a agresívnymi prvkami. Štrkáčovce sa vyskytujú v južnej a východnej Ázii – Indický polostrov, Nepál, Srí Lanka, Taiwan, Malajzia, Indonézia, južná časť Číny, Filipíny, Pakistan a Japonsko. Obývajú biotopy ako plantáže,

bambusové a mangrovové porasty, lesy a pralesy v kopcovitých krajinách [1–9].

Jed štrkáčovcov je zložený prevažne z enzymatických komponentov, ako kininogénazy, enzýmy podobné kalikreínu uvoľňujúce bradykinín z kininogénu i priamo účinné enzýmy potencujúce funkciu bradykinínu a látky priamo ovplyvňujúce myokard. Medzi prodrómy systémovej intoxikácie patrí nauzea, vomitus, abdominalgie, hnačky a zvýšená telesná teplota. Letargia a mdloby sú prítomné pri závažnejších intoxikáciách. V prípade závažného zníženia krvného tlaku (v dôsledku systémovej

vazodilatácie) môže stav progredovať do cirkulačného kolapsu až šoku s tachypnoe, cyanózou a kómou [9].

Lokálne a celkové prejavy intoxikácie jedu štrkáčov sú individuálne [7]. Miesto uhryznutia býva bolestivé, začervenané s krvácaním a opuchom, ktorý sa postupne rozširuje. Môžu sa tvoriť pľuzgiere, neskôr až nekrózy. Vzhľadom na prítomnosť cytotoxických enzýmov, ktorých cytotoxicita je nízka, vznikajú nekrózy prevažne následkom kompartment syndrómu v oblasti malých kĺbov prstov. Incidencia nekroz sa pohybuje okolo 2–3 %. Nekrózy často podliehajú sekundárnej infekcii. Približne u polovice prípadov sa pozoruje lymfadenopatia a bolestivosť regionálnych lymfatických uzlín, niekedy je dokonca nutné pristúpiť k amputácii nekrotických častí. V súbore 80 pacientov uhryznutých hadom *Trimeresurus albolabris* z Thajska bolo nutné amputovať nekrotické časti (v tomto prípade prsty) u 2 z 9 postihnutých pacientov [8]. Pri ťažkom lokálnom postihnutí trvá rekonvalescencia niekoľko mesiacov s možnými trvalými následkami v podobe deformácií a ankylózy kĺbov.

Podľa rozsahu lokálnych príznakov sa nedá posúdiť závažnosť intoxikácie. Existujú prípady s ťažkým lokálnym postihnutím s minimálnymi systémovými prejavmi a opačne. Najčastejšie prípady sú zväčša lokálnou reakciou so slabšou systémovou reakciou, čo je pravdepodobne spôsobené pomaly sa uvoľňujúcim jedom z miesta uhryznutia v tesných kompartmentoch. Tým sa zvyšuje lokálna devastácia tkaniva. Na druhej strane však jed preniká do systémovej cirkulácie veľmi pomaly.

Hadie jedy obsahujú veľké a rozličné množstvo biologicky aktívnych proteínov a peptidov, z ktorých niektoré ovplyvňujú hemostázu. Jed obsahuje zložky zvyšujúce permeabilitu ciev a hemoragíny [2]. Ďalšími komponentami jedu sú látky enzýmového charakteru ovplyvňujúce hemokoaguláciu. Ich pôsobením vznikajú poruchy hemostázy s prejavmi krvácania, ale aj trombotické komplikácie [3–6]. Tieto zložky ovplyvňujú koagulačný systém, endotelálne bunky a krvné doštičky. Zložky jedu môžu byť rozdelené podľa účinku na hemostázu:

- enzýmy, ktoré zrážajú fibrinogén
- enzýmy, ktoré degradujú fibrin(ogén)
- aktivátory plazminogénu
- aktivátory protrombínu
- aktivátory faktoru V
- aktivátory faktoru X
- inhibítory protrombinázového komplexu, trombínu, fosfolipázy a aktivátoru proteínu C
- enzýmy s hemoragickou aktivitou
- enzýmy, ktoré degradujú inhibítory serínovej proteázy
- induktoři doštičkovej agregácie
- inhibítory doštičkovej agregácie [10–14]

Na **patofyziológii** koagulačnej poruchy sa podieľajú:

- primárna fibrin(geno)lyza
- stimulácia plazmatického koagulačného systému aktiváciou koagulačných faktorov, alebo priamou aktiváciou protrombínu za vzniku koagulopatie konzumpčného typu

- konverzia fibrinogénu na fibrín (thrombin-like fibrinogen) vrátane vzniku stabilizovaného, ktorý je vo zvýšenej miere degradovaný a spôsobuje nárast D-dimérov.

V ťažších štádiách sa poruchy hemokoagulácie prejavujú krvácaním, napr. z ďasien, nosa, do gastrointestinálneho traktu, vzácne aj do mozgu. K spontánnemu krvácaniu dochádza až u 20 % pacientov uhryznutých štrkáčom bieloústym. Pôsobením enzýmov podobných trombínu dochádza ku konzumpčnej koagulopatii typu podobnej diseminovanej intravaskulárnej koagulácie (DIK). Výsledkom je komplexná necharakteristická porucha koagulácie, ktorá sa udáva ako Venom-Induced Consumption Coagulopathy (VICC) [15,16]. K vzácným prejavom patrí oligúria, inkontinencia stolice, ako aj zmeny na elektrokardiograme (EKG) [10].

Podanie antiséra musí byť dôkladne zvážené. Riadime sa tzv. Štokholmskými kritériami (tab. 1) [17,18]. Indikáciou k podaniu antiséra sú poruchy hemokoagulácie, najmä s prejavmi krvácania. Avšak dochádza aj k situáciám, v ktorých je treba individualizovať podanie antiséra. Pri pretrvávajúcom celkových príznakov intoxikácie a rekurencii symptómov, je indikované opakované podanie antiséra. Absolútnou kontraindikáciou podania antiséra je alergia na použité zvieracie sérum alebo ťažká reakcia v alergickej anamnéze po podaní antitetanického séra. Pri alergii na konské sérum nie je možné podať ovčie, ktoré je produkované iba pre severoamerické štrkáčovce (CroFab) a európske vretenice (Vipera-Tab). Antisérum môže byť podané z vitálnej indikácie po antialergickej príprave.

Kazuistika

22-ročný pacient bez závažného predchorobia bol prijatý na metabolickú jednotku intenzívnej starostlivosti **po 1 hod a 30 min od uhryznutia** ako suspektná intoxikácia hadím jedom. Anamnéza: Pacient sa vo voľnom čase venoval chovu exotických hadov. O 20:30 hod pri kŕmení štrkáčom bieloústym (*Trimeresurus albolabris*), ktorý neprijímal potravu 2 mesiace, vyberal laboratórnu

Tab. 1. Štokholmské kritériá – indikácie na podanie antiséra

hypotenzia a cirkulačný šok	
protrahované ťažké gastrointestinálne symptómy	
edémy slizníc s rizikom bronchiálnej obštrukcie	
rýchle šírenie edémov na celé končatiny a trup	
neurologické príznaky s útlmom centrálnej nervovej sústavy, periférna a centrálna paréza	
v hraničných prípadoch pri nedostatku klinických prejavov	leukocytóza $15\text{--}20 \times 10^9/\text{l}$
	metabolická acidóza
	hemolýza
	zmeny na EKG
poruchy hemokoagulácie	

myš pinzetou z terária. Počas tohto úkonu had uhryzol pacienta do palca ľavej hornej končatiny, na ktorom zostal visieť niekoľko sekúnd a pravdepodobne vypustil do pacienta značnú časť jedu nahromadeného počas 2 mesiacov.

Pri prijatí sa pacient sťažoval na sucho v ústach a bolesti celej ľavej hornej končatiny. V objektívnom náleze

Obr. 1. Uhryznutie hadom *Trimeresurus albolabris*

bol prítomný edém ľavej hornej končatiny od prstov až po ľavé rameno (**obr. 1**), pacient bol obnubilovaný, odpovedal s latenciou, opakovane mal riedke stolice bez prímеси krvi, sklony k hypotenzii (105–110/50–60 mm Hg) a sínusovú tachykardiu (110–120/min). Výsledky laboratórnych parametrov s časovým odstupom sú uvedené v **tab. 2**. Prvé výsledky odobraté po uhryznutí boli bez koagulopatie, bez patologických odchýlok v základnom biochemickom súbore a krvnom obraze. Službukonajúci lekár urgentného príjmu telefonicky konzultoval Národné toxikologické informačné centrum v Bratislave, ktoré nemalo antisérum k dispozícii, odporučili symptomatickú a podpornú liečbu s doporučením kontaktovať ďalšie toxikologické centrá v Prahe a v Mníchove.

Vzhľadom na klinický stav pacienta, u ktorého boli prítomné lokálne aj systémové prejavy intoxikácie, bolo konzultované Toxikologické informačné stredisko (TIS) v Prahe, cez ktoré sa podarilo kontaktovať Toxikologické centrum Kliniky anestéziológie, resuscitácie a intenzívnej medicíny (KARIM) 1. lekárskej fakulty Karlovej Univerzity a Všeobecnej fakultnej nemocnice v Prahe. Na území Českej republiky nebolo antisérum taktiež dostupné. Kontrolné odbery s dostupnými výsledkami **o 4 hod a 57 min po uhryznutí** boli už s rozvíjajúcou sa VICC, polyglobúliou, leukocytózou s reaktívnou neutrofiliiou, s ľahkou trombocytopeniou (konzumpčná). Bola zahájená substitúcia čerstvou mrazenou plazmou, fibrinogénom, antitrombínom a vitamínom K. Opakovane bolo konzultované Toxikologické centrum KARIM v Prahe s doporučením ďalšej konzultácie Toxikologického centra v Mníchove (Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München), ktoré disponovalo týmto antisérum. Približne **o 7 hod po uhry-**

Tab. 2. Laboratórne parametre pacienta uhryznutého štrkáčovcom bieloústym

laboratórne parametre	pri prijatí – 1 hod 34 min po uhryznutí	3 hod 23 min po uhryznutí	5 hod 14 min po uhryznutí	8 hod 42 min po uhryznutí	13 hod 55 min po uhryznutí	18 hod 19 min po uhryznutí	po 36 hod
C-reaktívny peptid (norma 0,0–5,0 mg/l)	0,7 mg/l	–	–	3,1 mg/l	–	–	31,0 mg/l
hemoglobín (norma 140–179 g/l)	177 g/l	200 g/l	180 g/l	166 g/l	–	146 g/l	137 g/l
erytrocyty (norma $4,5–6,0 \times 10^{12}/l$)	$5,9 \times 10^{12}/l$	$6,7 \times 10^{12}/l$	$6,0 \times 10^{12}/l$	$5,3 \times 10^{12}/l$	–	$4,9 \times 10^{12}/l$	$4,3 \times 10^{12}/l$
hematokrit (norma 0,39–0,54)	0,55	0,64	0,56	0,49	–	0,46	0,43
trombocyty (norma $140–400 \times 10^9/l$)	$141 \times 10^9/l$	$176 \times 10^9/l$	$132 \times 10^9/l$	$128 \times 10^9/l$	–	$136 \times 10^9/l$	$94 \times 10^9/l$
leukocyty (norma $3,9–10,0 \times 10^9/l$)	$8,70 \times 10^9/l$	$31,10 \times 10^9/l$	$23,6 \times 10^9/l$	$20,3 \times 10^9/l$	–	$14,70 \times 10^9/l$	$8,90 \times 10^9/l$
protrombínový čas	94,0 %	72,0 %	52,0 %	58,0 %	47,0 %	73,0 %	91,0 %
protrombínový čas – INR (norma 0,8–1,2)	1,04	1,23	1,55	1,42	1,73	1,22	1,06
aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (norma 25,0–36 s)	32,3 s	39,5 s	36,2 s	36,6 s	42,9 s	30,6 s	30,4 s
trombínový čas (norma 12–18 s)	14,2 s	19,1 s	27,2 s	19,5 s	29,3 s	21,3 s	16,3 s
fibrinogén (norma 1,8–4,2 g/l)	3,01 g/l	0,79 g/l	0,31 g/l	0,6 g/l	0,31 g/l	0,81 g/l	2,97 g/l
D-diméry (norma 0,1–0,5 mg/l)	–	38,11 mg/l	45,61 mg/l	58,20 mg/l	–	48,15 mg/l	23,21 mg/l
antitrombín III – funkcia (norma 0,8–1,2 = 80–120 %)	–	–	71,8 %	90,5 %	–	88,6 %	82,2 %

znutí po dohovore a vybavení potrebných administratívnych úkonov s lekárom z toxikologického centra v Mníchove bol zabezpečený transport antiséra osobným motorovým vozidlom nemeckej záchrannej služby do Bratislavy. **Po 11 hod a 40 min od uhryznutia** bolo antisérum dopravené do Bratislavy, odkiaľ bolo letecky prepravené na metabolickú jednotku v Martine.

Po 12 hod a 30 min od uhryznutia bolo pacientovi aplikované antisérum Green Pit Viper Antivenin (Thai Red Cross, Science Division, Thailand, [obr. 2](#)) po antialergickej príprave, konkrétne 3 ampulky v 250 ml izotonickom fyziologickom roztoku počas 40 min. **Po 14 hod po uhryznutí** pre systémové prejavy boli podané ďalšie 3 ampulky antiséra. Počas prvých 24 hod sa ešte pokračovalo v substitúcii čerstvou mrazenou plazmou, fibrinogénom, antitrombínom a vitamínom K. Počas hospitalizácie boli reálné a hepatálne parametre vo fyziologickom rozmedzí. Pacient bol po 5 dňoch prepustený do domácej ambulantnej starostlivosti bez zdravotných následkov s úpravou hematologických parametrov ad integrum s ústupom edému ľavej hornej končatiny ([obr. 3](#)).

Diskusia

Pri hemotoxínoch je dôležitá pravidelná kontrola hemoagulačných testov [10]. Tieto testy je nutné kontrolovať v pravidelných časových intervaloch (minimálne každé 4 hod), keďže sa môže predlžovať protrombínový čas (PT), aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (APTT) a trombínový čas (TT). V tomto prípade je hladina fibrinogénu primárnym a najdôležitejším ukazovateľom laboratórneho sledovania koagulopatie. Substitúcia fibrinogénu je problematická a neodporúča sa až do podania antiséra, pretože dochádza k jeho deštrukcii a konzumpcii za vzniku degradačných produktov fibrínu vrátane D-dimérov. Vzhľadom na tento fakt je z klinického hľadiska substitúcia indikovaná na hranici afibrinogémie. Vysoká hladina D-dimérov znamená generalizáciu trombínovej alebo trombínu podobnej aktivity s intravaskulárnou tvorbou stabilizovaných fibrín polymérových komplexov a komplexnej necharakteristickej poruche koagulácie typu VICC. Môže dôjsť aj k zmenám vo funkcii krvných doštičiek [14]. Substitúcia fibrinogénu by mala byť teda zahájená, ak sa jeho hladina blíži k nule a pacient má prejavy krvácania. Dôvodom substitúcie je prevencia pred následnou totálnou defibri-

náciou do finálneho riešenia, to znamená terapia antisérom. Podobne sa môže podať aj čerstvá mrazená plazma, ktorá obsahuje aj koagulačné faktory. Ak dôjde k zníženej aktivite antitrombínu konzumpciou alebo degradáciou proteázami nachádzajúcimi sa v jedoch, je doporučené zváženie jeho substitúcie. Táto liečba znižuje výskyt vzniku trombocytopénie, rozvoju hypotenzie a akútneho obličkového zlyhania. Pri prejavoch krvácania a ťažkom priebehu VICC treba zvážiť liečbu heparínom, ktorá nemá signifikantne pozitívne výsledky [11,17–20].

Záver

Pred zavedením možnosti podania antiséra bola v Japonsku do roku 1905 úmrtnosť na uhryznutie štrkáčovcom 11–24 % [11]. V 80. rokoch 20. storočia pri dostupnosti antiséra sa fatalita v Indonézii pohybovala okolo 2,4 % [13]. V minulosti sa exotické zvieratá vyskytovali len v zoologických záhradách, avšak v súčasnej modernej a multikulturálnej spoločnosti po splnení určitých podmienok je možné legálne chovať jedovaté hady, ktoré by v habitate a biotopu strednej Európy neprežili. Vzhľadom na fakt, že každé antidotum má svoju expiráciu a pri veľkom množstve jedovatých živočíchov, nie je možné uchovávať tieto špeciálne pripravené látky na jednom mieste. V tomto prípade treba zdôrazniť, že pacient choval exotické hady nelegálne. Existuje sieť odborníkov a špecializovaných toxikologických centier, vďaka ktorým sa dostane antidotum k pacientovi včas aj zo zahraničia, a tým sa zabráni najhoršiemu scenáru.

Táto práca bola podporená grantami VEGA 1/0187/17 a APVV-17-0054.

Obr. 2. Antisérum Green Pit Viper antivenin (Thai Red Cross)

Obr. 3. Štyri dni po uhryznutí

Literatúra

1. Mattison C. Hadi. Ottovo nakladatelství: Praha 2001. ISBN 80-7181-478-4.
2. Warrell DA. Bites of venomous snakes. N Engl J Med 2002; 347(22): 1804-1805. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200211283472217>>.
3. Pochanugool C, Wildde H, Bhanganada K et al. Venomous snakebite in Thailand. II: Clinical experience. Mil Med 1998; 163(5): 318-323.
4. Sokol J, Skerenova M, Jedinakova Z et al. Progress in the Understanding of Sticky Platelet Syndrome. Semin Thromb Hemost 2017; 43(1): 8-13. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1584352>>.
5. Sokol J, Biringer K, Skerenova M et al. Activity of coagulation factor XI in patients with spontaneous miscarriage: the presence of risk alleles. J Obstet Gynaecol 2015; 35(6): 621-624. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/01443615.2014.991284>>.
6. Simonova R, Bartosová L, Chudy P et al. Nine kindreds of familial sticky platelet syndrome phenotype. Clin Appl Thromb Hemost 2013; 19(4): 395-401. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1076029612439340>>.
7. Laloo DG, Theakston RD. Snake antivenoms. J Toxicol Clin Toxicol 2003; 41(3): 277-90; 317-27.
8. Dumavibhat B, Visudhisphan S, Malasit P. Severe cases of Green Pit Viper snake venom poisoning. J Med Assoc Thai 1989; 72(10): 593-596.
9. Cowles RA, Colleti LM. Presentation and treatment of venomous snakebites at a Northern Academic Medical Center. Am Surg 2003; 69(5): 445-449.
10. Nasu K, Ueda T, Miyakawa I. Intrauterine fetal death cause by Pit Viper venom poisoning in early pregnancy. Gynecol Obstet Incest 2004; 57(2): 114-116. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000075676>>.
11. Barkagan ZS, Mamot AP, Glazunova GA et al. Effect of heparin on fibrinogen formation during experimental toxic syndrome of disseminated intravascular coagulation. Ukr Biokhim Zh (1978) 1988; 60(1): 23-29.
12. Rojnuckarin P, Mahasandana S, Intragumthornchai T et al. Prognostic factors of Green Pit Vipers bites. Am J Trop Med Hyg 1998; 58(1): 22-25.
13. Hutton RA, Looareesuwan S, Ho M et al. Arboreal Green Pit Vipers (genus *Trimeresurus*) of Southeast Asia: bites by *T. albolabris* and *T. macrops* in Thailand and review of the literature. Trans R Soc Trop Med Hyg 1990; 84(6): 866-874.
14. Markland FS. Snake venoms and the hemostatic system. Toxicon 1998; 36(12): 1749-1800.
15. Isbister GK, Williams V, Brown SG et al. [Australian Snakebite Project Investigators]. Clinically applicable laboratory end-points for treating snakebite coagulopathy. Pathology 2006; 38(6): 568-572.
16. Tanos PP, Isbister GK, Laloo DG et al. A model for venom-induced consumptive coagulopathy in snake bite. Toxicon 2008; 52(7): 769-780. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2008.08.013>>.
17. Paul V, Prahlad KA, Earali J et al. Trial of heparin in viper bites. J Assoc Physicians India 2003; 51: 163-166.
18. Sokol J, Biringer K, Skerenova M et al. Different models of inheritance in selected genes in patients with sticky platelet syndrome and fetal loss. Semin Thromb Hemost 2015; 41(3): 330-335. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1395351>>.
19. White J. Snake venoms and coagulopathy. Toxicon 2005; 45(8): 951-967. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2005.02.030>>.
20. Valenta J. Jedovatí hadi. Galén: Praha 2008. ISBN 9788072624737.

MUDr. František Nehaj

✉ fnehaj@gmail.com

I. interná klinika JLF UK a UN, Martin, Slovenská republika
www.unm.sk

Doručeno do redakce 3. 1. 2018

Přijato po recenzi 11. 3. 2018