

Ukąszenia przez żmiję zygzakowatą (*Vipera berus*) – temat wciąż aktualny...

Envenoming by common viper (*Vipera berus*)
– subject still exists...

Klinika Toksykologii Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med. Janusz Pach

Dodatkowe słowa kluczowe:

common viper (adder)
Vipera berus
bites
envenomation
venom
antivenoms

Additional key words:

common viper (adder)
Vipera berus
bites
envenomation
venom
antivenoms

Jedynym gadem jadowitym naturalnie występującym w Polsce jest żmija zygzakowata (*Vipera berus*). Ukąszenia jej nie stanowią istotnego problemu epidemiologicznego, ale w niektórych przypadkach mogą wystąpić po ukąszeniu poważne, zagrażające życiu objawy. Najczęstszymi objawami zatrucia jadem żmii są: miejscowy obrzęk, zaczerwienienie i bolesność miejsca ukąszenia oraz objawy ogólne ze strony przewodu pokarmowego (wymioty, biegunka, bóle brzucha), układu krążenia (hipotonia, wstrząs, zmiany w EKG), układu nerwowego (senność, zawroty głowy, zaburzenia orientacji, utrata przytomności) objawy hematologiczne (wzrost leukocytozy, hemoliza, zaburzenia krzepnięcia) oraz objawy alergiczne (gorączka, pokrzywka, obrzęk naczyń ruchomy). W niniejszej pracy opisano przypadek 20-letniego pacjenta hospitalizowanego w Klinice Toksykologii CMUJ z powodu ukąszenia przez żmiję zygzakowatą. U pacjenta, oprócz niektórych spośród wyżej wymienionych objawów, wystąpiły także objawy oczne pod postacią opadania powiek i zamazanego widzenia. Dotychczas w literaturze nie opisywano tego typu zaburzeń po ukąszeniu przez żmiję zygzakowatą. Przyczyną obserwowanych objawów mógł być nasilony odczyn alergiczny okolicy oczodołów i powiek (pacjent miał dodatni wywiad w kierunku alergii), chociaż w świetle ostatnich doniesień z literatury nie można wykluczyć neurotoksycznego działania składników jadu *Vipera berus*. Z uwagi na rozwijające się objawy ogólne w leczeniu, oprócz postępowania objawowego, zastosowano antytoksynę jadu żmii pochodzenia końskiego, nie obserwując działań niepożądanych związanych z podaniem obcogatunkowej surowicy. Uważa się, iż lepszą antytoksyną jest preparat pochodzenia owczego z uwagi na brak powikłań alergicznych po jego podaniu. W wyniku zastosowanego leczenia u pacjenta uzyskano ustąpienie objawów miejscowych i ogólnoustrojowych, w tym zaburzeń ocznych.

The only venomous reptile that naturally occurs in Poland is the adder or common viper (*Vipera berus*). Its bites are not of great epidemiological importance, but in some cases the serious life-threatening symptoms may appear. The most common symptoms of the adder envenomation are: local oedema, reddening and pain of the biting site and also the general symptoms coming from the alimentary tract (vomiting, diarrhoea, abdominal pain), the circulatory system (hypotension, shock, ECG abnormalities), the central nervous system (sleepiness, vertigo, disorientation, loss of consciousness), hematological symptoms (leukocytosis, hemolysis, coagulo-pathy) and allergic symptoms (fever, urticaria, angio-oedema). In the present study we described the case of twenty-year-old patient hospitalized at the Toxicology Department of the Collegium Medicum UJ after a viper bite. Except for some above-mentioned symptoms he also developed the ocular symptoms like ptosis and blurred vision. Such symptoms after the common viper bite have not been described in the literature till now. The cause of them seems to be an intensive allergic reaction in the region of the orbitae and eyelids all the more so because the patient had the positive allergy history. However, taking into account the latest reports from the literature, a neurotoxic action of some components of the *Vipera berus* venom may also play a role. Because of the developing general symptoms a specific equine antivenom was administered to the patient, apart from the supportive care, without any serious side effects that usually are observed after the use of such a kind of sera. It is thought that the sheep antivenom is better than the equine one considering a lack of allergic side effects. As a result of applied treatment the local and general symptoms including ocular symptoms subsided.

Adres do korespondencji:
Dr Krzysztof Ciszowski
Klinika Toksykologii CMUJ
31-826 Kraków, os. Złotej Jesieni 1
Tel./ (Fax): (+12) 647-55-85
e-mail: wt_poohatek@wp.pl

Ogólna charakterystyka gatunku

Żmijowate (*Viperidae*) są rodziną węży obejmującą 11 rodzajów z około 60 gatunkami zamieszkującymi wyłącznie Stary Świat [9, 14], z czego tylko 6 lub 7 gatunków zamieszkuje Europę (m.in. *Vipera berus*, *V. ammodytes*, *V. aspis*, *V. ursinii*, *V. latasti*) [10, 14, 29]. Na obszarze Polski spotyka się tylko żmiję zygzakowatą (*Vipera berus*), która jest naszym jedynym gadem jadowitym [14].

Żmija zygzakowata zamieszkuje głównie podmokłe lasy nizinne Pomorza, Białostoczczyzny, gdzie kryje się w wykrotach, pod zwalonymi pniami drzew, w norach gryzoni, aczkolwiek pospolita jest też w rejonach górskich Sudetów i Karpat, głównie w Bieszczadach, gdzie lubi przebywać na nasłonecznionych śródleśnych polanach [9, 14]. Prowadzi zwykle nocny tryb życia. Jesień i zimę przesympia ukryta pod kamieniami lub pod ziemią [9], stąd też przypadki ukąszeń zdarzają się najczęściej w miesiącach letnich od czerwca do sierpnia [30, 43].

Długość ciała żmii dochodzi do 68 cm u samców, a 84 cm u samic [15]. Ubarwienie ciała jest zmienne. Znanie są 3 odmiany barwne: najpospolitsza szara z wyraźnym czarnym zygzakiem na grzbiecie biegnącym wzdłuż całego ciała (tzw. „wstęga kainowa”) oraz ciemnym znakiem na głowie w kształcie litery H lub X, ruda lub brązowa (tzw. miedzianka) z ornamentem jak u odmiany szarej oraz rzadsza odmiana czarna, u której deseń zlewa się z tłem [9, 15]. W przeciwieństwie do węży niejadowitych, żmijowate mają pionowy eliptyczny kształt żrenicy [14, 15], jednakże polując na zdobycz (drobne ssaki, żaby, jaszczurki) posługują się głównie zmysłami chemicznymi (narząd Jacobsona) i termicznymi [9].

Charakterystyka ukąszeń

Ukąszenia przez żmiję zygzakowatą nie są wcale takie rzadkie, aczkolwiek wobec ogólnej liczby 15-20 tys. rocznie [29, 44] ukąszeń przez węże w Europie mogą stanowić tylko znikomą część. W Wielkiej Brytanii częstość ukąszeń przez żmiję zygzakowatą szacuje się na minimum 44, a może nawet powyżej 90 przypadków rocznie [30]. W 1995 r. w szpitalach w Szwecji hospitalizowano 231 osób ukąszonych przez żmiję zygzakowatą, co w porównaniu ze 136 osobami w 1975 r. stanowi podobny rząd wielkości na przetrzeni 20 lat [29]. W latach 1983-2001 do Szwajcarskiego Centrum Informacji Toksykologicznej zgłoszono łącznie 161 przypadków ukąszeń przez *Vipera berus* i *V. aspis* [25].

W literaturze brak oszacowań ogólnopolskich dotyczących częstości ukąszeń przez żmiję zygzakowatą. W latach 1989-1995 w Klinice Obserwacyjno-Zakaźnej AM w Białymstoku hospitalizowano 4 osoby ukąszone przez *V. berus*, a przez 35 lat istnienia Kliniki liczba hospitalizowanych z tego powodu wynosiła 1 do 3 osób rocznie [43]. W Klinice Toksykologii CMUJ w Krakowie w okresie 01.01.1998-01.07.2003 udzielono pomocy (łącznie zaopatrzenie ambulatoryjne i hospitalizacja) 14 osobom pokąszonym przez żmiję zygzakowatą, co stanowi 63,6% wszystkich przypadków ukąszeń przez zwierzęta jadowite, a zaledwie 0,066%

Tabela I

Toksyny jądów węży.

Toxins of snake venoms.

Lp	Toksyna		Mechanizm działania
1	Neurotoksyny	presynaptyczne	zwykle związki o właściwościach fosfolipaz
		postsynaptyczne	zaburzenie interakcji Ach z podjednostką alfa receptora nikotynowego
2	Miotoksyny		postępująca ogólnoustrojowa rabdomioliza
3	Toksyny prokoagulacyjne		aktywacja układu krzepnięcia i zużycie czynników krzepnięcia (koagulopatia ze zużycia)
4	Toksyny prozakrzepowe		indukcja procesów zakrzepowych
5	Hemoraginy		uszkodzenie błony podstawnej naczyń krwionośnych – działanie krwotoczne
6	Toksyny płytkowe		bezpośrednie działanie hamujące agregację i aktywację płytek krwi
7	Kardiotoksyny		bezpośrednie działanie toksyczne na miokardium
8	Nefrotoksyny		pierwotne działanie toksyczne na nerki
9	Toksyny o działaniu alergenów		objawy alergiczne (gl. obrzęk naczyńioruchowy)
10	Toksyny o działaniu hipotensyjnym		miejscowa sekwestracja płynów w obrzękniętych tkankach; hipowolemia w wyniku krwawienia lub innej utraty płynów; bezpośrednie działanie hipotensyjne składników jadu
11	Toksyny o niespecyficznym działaniu systemowym		bóle głowy, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, drgawki

Tabela II

Wyniki oznaczeń laboratoryjnych u pacjenta przy przyjęciu do szpitala.

The results of lab tests in our patient on admission.

Parametr		Wartość	Jednostka	↑ N ↓
Morfologia	Erytrocyty	6,50	10 ⁶ /μl	↑
	Hematokryt	58,1	%	↑
	Hemoglobina	21,0	g/dl	↑
	Leukocyty	9,7	10 ³ /μl	N
	Płytki	290	10 ³ /μl	N
Elektrolyty	Sód	137	mmol/l	N
	Potas	3,08	mmol/l	↓
	Chlorki	99	mmol/l	N
Układ krzepnięcia	PTT	61,58	%	↓
	INR	1,89	-	↑
	APTT	36,56	s	N
	D-dimery	4796,05	ng/ml	↑
Transaminazy	AspAT	23	IU/l	N
	AlAT	12	IU/l	N
Glukoza		12,0	mmol/l	↑
Mocznik		5,6	mmol/l	N
Kreatynina		93	μmol/l	N
Bilirubina całkowita		13,9	μmol/l	N
CPK		170	IU/l	N

* N – wartość w zakresie normy; ↑ - wartość powyżej zakresu normy; ↓ - wartość poniżej zakresu normy

wszystkich przypadków zatruc ogółem w tym okresie.

Śmiertelność w przypadku ukąszeń przez żmiję zygzakowatą jest niska i wynosi około 1% [23]. W latach 1911-1978 odnotowano w Szwecji 44 przypadki zgonów [23], a w Wielkiej Brytanii w ciągu ubiegłego stulecia 12 zgonów, z czego ostatni w 1975 roku [40].

Do ukąszenia dochodzi najczęściej przy celowym drażnieniu, chwytaniu lub przypadkowym nadeptaniu zwierzęcia [43]. Ukąszenia dotyczą w ponad 95% dłoni i stóp [25], inne lokalizacje są rzadkie, ale czasem bardzo groźne, np. okolica głowy i szyi [41]. Reading donosi, że w Wielkiej Brytanii naj-

więcej ukąszeń dotyczyło dłoni (51,6%) oraz stóp (38,2%) [10, 30].

Uważa się, że jad jest najsilniejszy po okresie przebudzenia się żmii ze snu zimowego, czyli na wiosnę [23, 43]. Nie wszystkie ukąszenia wiążą się z zatruciem jadem – istnieją tzw. ukąszenia „suche”, gdzie mimo obecności śladów ukąszenia w skórze nie doszło do wstrzyknięcia jadu [44]. Ocenia się, że do 30-50% wszystkich ukąszeń to właśnie ukąszenia „suche” [29].

Wrażliwość na toksyczne działanie jadu zależy także od takich czynników jak: wiek i masa ciała poszkodowanego, stan zdrowia osoby ukąszonej, wysiłek fizyczny, stres. Małe dzieci oraz osoby starsze (obniżony

Tabela III
Objawy kliniczne po ukąszeniu żmii zygzakowatej (*Vipera berus*).
Clinical symptoms after common viper (*Vipera berus*) envenoming.

Objawy kliniczne		Dane z piśmiennictwa
Objawy miejscowe		
Ślad po zębach jadowych w miejscu ukąszenia		[7,23,25]
Obrzęk miejsca ukąszenia		[7,10,11,23,25,40,43]
Bolesność miejsca ukąszenia		[7,10,40,43]
Wybroczyny i podbiegnięcia krwawe		[25,41,43]
Pęcherze		[7,43]
Powiększenie regionalnych węzłów chłonnych		[7,25,43]
Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych		[36]
Objawy ogólnoustrojowe		
Układ pokarmowy	Bóle brzucha	[7,10,23,40,43]
	Nudności, wymioty	[7,10,23,40,43]
	Biegunka	[7,10,23,40]
	Zapalenie trzustki	[25]
	Porażenna niedrożność jelit	[23]
	Fusowate wymioty i smoliste stolce	[25]
	Wzrost aktywności transaminaz	[16]
Układ krążenia	Hipotonia	[11,16,25,40,43]
	Wstrząs (osłabienie, poty, błądność, tachykardia, hipotonia)	[7,10,16,17,23,24,25,40,43]
	Przejsiowy wzrost ciśnienia	[21]
Zmiany w EKG	Zaburzenia przewodnictwa (blok AV II°)	[23,26,40]
	Zmiany w zakresie ST, inwersja T	[7,23,25,40]
	Migotanie przedsionków	[17]
	Bradykardia, tachykardia	[17]
Nerki i układ moczowy	Krwiomocz	[7,16,17,21]
	Białkomocz	[7]
	Dysfunkcja nerek	[7,10,25]
	Niewydolność nerek	[7,23,40]
Objawy hematologiczne	Leukocytoza	[7,10,11,16,17,23,25]
	Hemoliza	[7,10,25]
	Zaburzenia krzepnięcia	[7,10,40]
	DIC	[23]
	Krwawienia	[7,25,40]
	Niedokrwistość	[7,16,17,23,40]
	Trombocytopenia	[16,17,23,25]
	Wzrost poziomu D-dimerów	[16,17]
	Obniżenie PTT	[16,17]
Ośrodkowy układ nerwowy	Senność	[7,10,25]
	Niepokój	[7,43]
	Zawroty głowy	[23,25]
	Zamącenie, dezorientacja	[7,10]
	Utrata przytomności	[7,10,17,25,43]
	Obrzęk mózgu	[40]
Obwodowy układ nerwowy	Parestezje	[25]
	Porażenia mięśni	[41]
Oczy	Obrzęk powiek	[25]
	Opadanie powiek	[41]
Układ mięśniowy	Wzrost aktywności CPK	[16]
Układ oddechowy	Obrzęk głośni	[23]
	Skurcz oskrzeli	[7,10,23,25,40]
	Krwioplucie	[23]
	Obrzęk płuc	[25]
	ARDS	[40]
Objawy alergiczne	Gorączka	[7,10]
	Pokrzywka	[23,25,40]
	Wysypka	[7,10,25]
	Obrzęk naczynioruchowy	[16,17,25,40]
	Nasilony obrzęk z zajęciem tułowia	[7,16,17,36,41]

poziomo odporności) są bardziej wrażliwe na działanie jady żmii zygzakowatej [25,29]. Nadmierny wysiłek fizyczny lub stres po ukąszeniu mogą zwiększać toksyczne działanie jadu [25,29,43].

Właściwości jadu żmii zygzakowatej

Jady węży są mieszaniną wielu związków o rozmaitej aktywności biologicznej. Zależnie od mechanizmu działania wyróżnia się 11 grup związków [42] (tabela I).

Jad żmii zygzakowatej zawiera m.in. białka o aktywności enzymatycznej, jak hialuronidazę, proteazy, czy fosfolipazę A₂, ponadto toksyczne polipeptydy, metaloproteiny, aminokwasy i węglowodany [10,32]. Hialuronidaza i enzymy proteolityczne poprzez trawienie elementów tkanki łącznej ułatwiają rozprzestrzenianie się jadu w tkankach wokół miejsca ukąszenia [10,23,32]. Mogą one także uszkadzać śródbłonek naczyń, powodując z jednej strony wynacynienie erytrocytów i osocza do tkanek i tym samym lokalny obrzęk tkanek [32], a z drugiej ułatwiać wchłanianie się jadu, które następuje drogą chłonną i żylną [43]. Zasadowa fosfolipaza A₂ wyizolowana z jadu żmii zygzakowatej w roku 1993 przez *Križaja* i wsp. okazała się 122-aminokwasowym peptydem [19], którego aktywność enzymatyczna polega na odszczepianiu kwasu arachidonowego z fosfolipidów błon komórkowych, co inicjuje kaskadę mediatorów stanu zapalnego [23]. Mediatorzy te, wraz z uwolnionymi w reakcji na ukąszenie substancjami wazoaktywnymi (histamina, serotonina, bradykinina) [10] zwiększają przepuszczalność naczyń i nasilają obrzęk tkanek [32].

W badaniach *in vitro* jad żmii zygzakowatej wykazywał także działanie proteolityczne, antykoagulacyjne i fibrynolityczne, a także wywoływał martwicę mięśni w miejscu iniekcji, objawiającą się wzrostem aktywności CPK [6]. Z jadu *Vipera berus* wyizolowano liczne enzymy o charakterze metaloproteinaz: m.in. enzym aktywujący niespecyficznym czynnikiem X o właściwościach fibrynogenolitycznych [35], enzym o pośredniej masie cząsteczkowej aktywujący specyficznym czynnikiem X (VBFXAE) [34], metaloproteinaza krwotoczna (HMP) trawiąca łańcuch A fibrynogenu [33]. Donoszono także o obecności w jadzie żmii zygzakowatej inhibitorów proteinaz, takich jak inhibitor trypsyny i inhibitor α-chymotrypsyny [37]. Przy nasilonej aktywacji czynników krzepnięcia może dojść do ich zużycia i rozwoju DIC [7,23].

Bruno C. i *Cuppini R.* wykazali działanie hemocytotoksyczne jadu żmii zygzakowatej. Pod wpływem jadu dochodziło do zmian właściwości błon erytrocytów, co prowadziło do zmniejszenia ich sedymentacji i wzrostu wartości hematokrytu [5], malała także oporność osmotyczna krwinek czerwonych, mogąc prowadzić do hemolizy [4].

Jad żmii zygzakowatej nie zawiera neurotoksyn [23], w przeciwieństwie do żmii nosorogiej (*Vipera ammodytes*) z południowo-wschodniej Europy, której jad zawiera ammodytoksynę, która przerywa transmisję nerwowo-mięśniową przez blokowanie uwalniania acetylocholiny (Ach) z zakończeń synaptycznych [20].

Tabela IV

Skala ciężkości zatruc ą jadem żmii.

Grading of the viper envenoming severity.

Stopień G-grade	Zatrucie	Objawy		Częstość (%)	
		Miejscowe	Ogólne	*	**
G-0	brak zatrucia	ślady po zębach jadowych	brak	35	9
G-1	łagodne	lokalny obrzęk wokół miejsca ukąszenia	bez objawów ogólnych	34	46
G-2	umiarkowane	regionalny obrzęk obejmujący ukąszoną kończynę	umiarkowane (hipotonia, wymioty, biegunka)	21	31
G-3	ciężkie	uogólniony obrzęk obejmujący tułów	ciężkie (znaczna lub przedłużająca się hipotonia, wstrząs krwotoczny)	10	14

* wg poz. [11] piśmiennictwa; ** wg poz. [25] piśmiennictwa

Tabela V

Wskazania do podania antytoksyny jadu żmii.

Indications for the viper antivenom use.

Podstawowe	Dodatkowe
niestabilność układu krążenia (hipotonia, wstrząs) słabo reagująca na leczenie objawowe	znaczna leukocytoza >15-20 tys./mm ³
przedłużone lub nawracające zaburzenia żołądkowo-jelitowe	kwasica metaboliczna
obrzęk błony śluzowej z ryzykiem obturacji dróg oddechowych	hemoliza
postępujący obrzęk z zajęciem tułowia	zaburzenia krzepnięcia
wahania poziomu świadomości	zmiany patologiczne w zapisie EKG
porażenia nerwów czaszkowych lub obwodowych	małe dzieci, kobiety w ciąży

Jad żmii zygzakowatej, stymulując wtórną odpowiedź immunologiczną, zwłaszcza u osób wielokrotnie ukąszonych, może wywołać IgE-zależne reakcje anafilaktyczne, jak pokrzywka, obrzęk naczyń ruchomy czy skurcz oskrzeli [32].

Skład jadu *Vipera berus*, a zatem i jego siła działania proteolitycznego zależy od wieku osobnika, przy czym siła ta rośnie głównie w pierwszych 12 miesiącach życia, niewiele zmieniając się w trakcie późniejszego życia osobniczego [27]. Największe stężenie składników jadu w surowicy występuje do 2 godzin od ukąszenia [10] (od 30 minut do 4 godzin wg *Audeberta* i wsp. [3]), a półokres ich eliminacji z ustroju waha się od 6 do 16 godzin [10]. Jad podlega metabolizmowi w wątrobie, a wydalą się z moczem i z kałem [43].

Opis przypadku

20-letni pacjent, hodowca węży, w przeszłości kilkakrotnie ukąszony przez żmiję i inne węże, został przyjęty do Kliniki Toksykologii z powodu ukąszenia przez żmiję zygzakowatą (*Vipera berus*) w palec wskazujący lewej dłoni. Z relacji pacjenta wynikało, że incydent miał miejsce w godzinach południowych w jednej z podkarkowskich dolinek jurajskich, gdzie jako hobbysta chwycił żmiję do swojej hodowli.

W chwili przyjazdu pogotowia na miejsce wezwania pacjent był przytomny, w logicznym kontakcie słownym, skarżył się na ból brzucha, osłabienie, trudności w oddychaniu, ciśnienie tętnicze krwi (CTK) wynosiło 85/50 mm Hg, czynność serca 90/min.

Przy przyjęciu do Toksykologicznej Izby Przyjęć (około 1 godz. po ukąszeniu) pacjent był przytomny, w logicznym kontakcie słownym, wydolny oddechowo, CTK 80/60 mm Hg, czynność serca miarowa ok. 100/min., temperatura ciała 36,4 °C. Pacjent zgłaszał utrzymujący się ból brzucha i osłabienie. W badaniu fizykalnym stwierdzono ślad po ukąszeniu na palcu wskazującym lewej dłoni, obrzęk lewej dłoni do wysokości nadgarstka, towarzyszący obrzęk powiek i warg, skóra była ciepła, obficie spocona. W trakcie pobytu w Izbie Przyjęć oddał

kilkakrotnie obfite biegunkowy stolec i raz wymiotował. W dwóch z pobranych do badań próbek krwi nastąpiła hemoliza.

W zapisie EKG poza dekstrogramem oraz zwiększoną amplitudą załamek P w odprowadzeniach II, III i aVF nie stwierdzano innych odchyłań.

Wyniki badań laboratoryjnych przy przyjęciu przedstawiono w tabeli II.

W badaniach laboratoryjnych zwracali uwagę: hipokaliemia, hiperglikemia, obniżony poziom wskaźnika protrombiny, podwyższona wartość hematokrytu, podwyższony poziom D-dimerów oraz leukocytoza na górnej granicy normy.

Z uwagi na stan kliniczny pacjent był początkowo obserwowany w Sali Intensywnej Terapii (SIT), gdzie monitorowano podstawowe funkcje życiowe (CTK, tętno, saturacja, temperatura, diureza).

W leczeniu zastosowano tlenoterapię bierną, podaż roztworów płynów izotonicznych i suplementację potasu iv., sterydy, profilaktykę przeciwkrwotoczną (Tabulin im.). Ukąszoną kończynę unieruchomiono i zastosowano okład z alicetu. Ze względu na utrzymujące się zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz nieprawidłowe wartości parametrów układu krzepnięcia zadecydowano o podaniu antytoksyny przeciwko jadowi żmii.

W drugiej godzinie obserwacji w SIT zanotowano spadek temperatury ciała do wartości 33 °C, którą wyrównywano metodami fizykalnymi.

W trakcie 42-godzinnej pobytu pacjenta w SIT obserwowano utrzymujący się obrzęk powiek z zaczerwienieniem spojówek oraz symetryczne opadanie powiek, pacjent zgłaszał zaburzenia widzenia (zamazane widzenie) oraz trudności w unoszeniu powiek. W zakresie ukąszonej kończyny obrzęk sięgał maksymalnie do wysokości przedramienia, z towarzyszącym odczynem zapalnym oraz bolesnością w miejscu ukąszenia.

Stan pacjenta ulegał stopniowej poprawie – pod koniec drugiej doby hospitalizacji został on przeniesiony na salę ogólną. W badaniu fizykalnym obserwowano utrzymujący się jeszcze obrzęk powiek oraz lewej dłoni i przedramienia. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych uzyskano normalizację wskaźników morfologii, spadek leukocytozy do 5,5 x 10³/μl, normokaliemię i normoglikemię, normalizację wskaźników PTT i INR oraz spadek bilirubinemii do 6,0 μmol/l.

W trzeciej dobie nastąpiła znaczna regresja obrzę-

ku kończyny, miejsce ukąszenia było, poza niewielkim przekwieniem skóry, bez odczynu zapalnego i bez wysięku. Stwierdzono wyczuwalne drobne węzły chłonne symetrycznie w pachwinach i pod pachami. Pacjent podał, że powiększenie węzłów chłonnych było już obecne wcześniej przed hospitalizacją.

W czwartej dobie pobytu pacjenta miejscowy obrzęk kończyny prawie zupełnie ustąpił, poza tym w badaniu fizykalnym nie stwierdzano istotnych odchyłań od normy. Pacjent został wypisany na własne żądanie z zaleceniem kontroli u lekarza prowadzącego w rejonie.

Omówienie

Skutkiem działania jadu żmii zygzakowatej może być szereg objawów klinicznych, które dzielą się objawy miejscowe i ogólnoustrojowe [25,43] (tabela III).

W przedstawionym przez nas przypadku klinicznym wystąpiły zarówno objawy miejscowe, jak i ogólnoustrojowe. Spośród objawów miejscowych obserwowano: obecność rany po zębach jadowych, bolesność wokół miejsca ukąszenia, obrzęk ukąszonej kończyny, zasinienie okolicy przedramienia.

W objawach ogólnoustrojowych dominowały: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wymioty, biegunka, ból brzucha), przejściowa hipotonia, senność, osłabienie, objawy oczne (opadanie powiek, zamazane widzenie) oraz obrzęki w zakresie twarzy (powieki, wargi).

W zależności od nasilenia objawów klinicznych wyróżnia się 4 stopnie ciężkości zatrucia jadem żmii [2,3,8,10,25] (tabela IV). Na podstawie obrazu klinicznego ciężkość zatrucia u opisywanego pacjenta można ocenić jako stopień G-2.

Ciężkość zatrucia jadem żmii można ponadto oszacować, oznaczając stężenie antygenów jadu w surowicy krwi i w moczu metodą immunoenzymatyczną (ELISA) [1], jednakże metoda ta nie jest w Polsce rutynowo stosowana. Niniejszy przypadek chcieliśmy przedstawić ze względu na rzadko występujące po ukąszeniu żmii zygzakowatej objawy oczne.

Na podstawie danych z literatury wiadomo, że po ukąszeniach żmij europejskich mogą pojawić się objawy pod postacią opadania powiek czy porażenia ruchów gałek ocznych, co może być wywołane neurotoksycznym działaniem jadu, ale bez sprecyzowania, którego gatunku żmii to dotyczy [25,44]. Spośród gatunków europejskich jedynie jad żmii nosorogiej (*Vipera ammodytes*) zawiera neurotoksyczną ammodytoksynę, która blokuje przewodnictwo nerwowo-mięśniowe [20], natomiast nie stwierdzono obecności neurotoksyn w jądzie żmii zygzakowatej [23]. W 2002 roku *Weinelt* i wsp. opisali przypadek pacjenta ukąszonego przez żmiję zygzakowatą, u którego doszło do jednostronnego porażenia mięśni twarzy w okolicy czołowej lewej z towarzyszącym opadaniem powieki. Autorzy sądzą jednak, że obserwowane objawy były najprawdopodobniej skutkiem ukąszenia bezpośrednio w okolicę czołowo-skroniową lewą [41]. Ostatnio doniesiono też, że pewien podgatunek żmii żebrowanej z południowo-wschodniej Francji, tzw. neurotoksyczny (neurotoxic *Vipera aspis aspis*), posiada w swoim genomie geny kodujące ammodytoksynę A, B i C, podobne jak u żmii nosorogiej, wskazując na ich pokrewieństwo filogenetyczne. Ponadto ci sami badacze scha-

rakteryzowali geny kodujące neurotoksyny zwane ammodytyną I1 i I2, z których gen ammodytyny I1 był obecny także w genomie żmii zygzakowatej (*Vipera berus berus*) [12].

Uważamy, że opadanie powiek, które wystąpiło u opisywanego przez nas pacjenta, było spowodowane raczej nasilonym obrzękiem okolic oczodołów i powiek niż neurotoksycznym działaniem jadu. Za powyższym przemawiałyby: symetria obserwowanego objawu, brak innych cech porażenia nerwu twarzowego (symetryczne marszczenie czoła, symetryczne uśmiechanie się) oraz inne cechy reakcji alergicznej jak: towarzyszący obrzęk okolicy ust, zaczerwienienie spojówek, czy uczucie duszności, mogące wynikać z przejściowego skurczu oskrzeli.

Uznany jest fakt, że objawy anafilaktyczne, mediowane przez IgE, są bardziej nasilone u osób wielokrotnie ukąszonych [7,23,32]. Pacjent hospitalizowany w Klinice Toksykologii był wcześniej kilkakrotnie ukąszony przez różne gatunki węży, co dodatkowo może wskazywać na krzyżową reakcję między jadem żmii, a jadami innych gatunków węży.

Obserwowane u opisywanego pacjenta cechy hemokoncentracji (wzrost liczby erytrocytów, wzrost hematokrytu i Hb) są zgodne z danymi w literaturze [25,29], a wynikają z ucieczki osocza do przestrzeni pozanaczyniowej. Dodatkowo zaburzenia przestrzeni wodnych w ustroju u naszego pacjenta były pogłębione utratą płynów w wyniku wymiotów i biegunki, czego dowodem była także hipokaliemia.

Zarówno badania *in vitro* [4], jak i obserwacje kliniczne *in vivo* [16,17] potwierdzają, że pod wpływem działania jadu żmii zygzakowatej może dochodzić do układowej hemolizy, czasem wiodącej do rozwoju niedokrwistości. Wprawdzie u naszego pacjenta nie wystąpiły ani kliniczne, ani laboratoryjne cechy anemizacji, ale hemoliza krwi w dwóch próbkach oraz wyjściowo poziom bilirubiny na górnej granicy normy, który po dwóch dobach obniżył się 2-krotnie, mogą przemawiać za obecnością miernej nasilonej hemolizy wewnątrznaczyniowej. Sądzymy, że w przyszłości, celem stwierdzenia ewentualnego efektu hemolitycznego, warto byłoby poszerzyć badania o oznaczenie bilirubiny niesprężonej.

W większości przypadków ukąszeń przez żmiję zygzakowatą postępowanie ogranicza się do leczenia objawowego [7,10,23,25,44]: zapewnienie spokoju pacjentowi, unieruchomienie ukąszonej kończyny, profilaktyka przeciwświądowa, małe dawki heparyny wg wskazań, leki przeciwbólowe i uspokajające wg wskazań, zwalczanie odczynów alergicznych (kortykosteroidy, leki antyhistaminowe, adrenalina), uzupełnianie objętości łożyska naczyniowego, wyrównanie zaburzeń gospodarki elektrolitowej i kwasowo-zasadowej, fasciotomia w przypadku zespołu ciasnoty przedziałów powięziowych (rzadko).

Jedynie w nielicznych przypadkach ukąszeń o ciężkim przebiegu klinicznym istnieją wskazania do leczenia specyficznego antytoksyną jadu żmii [10,29,31,40] (tabela V).

Skuteczność leczenia antytoksyną jest

większa przy podaniu jej odpowiednio wcześniej [22,29], zwłaszcza jeśli dotyczy to ukąszeń dzieci, u których prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiego zatrucia jadem żmii jest większe [17,36]. Z uwagi na utrzymujące się zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego oraz nieprawidłowości w układzie krzepnięcia opisywanemu przez nas pacjentowi podano w 3-4 godziny po ukąszeniu końską antytoksynę jadu żmii w iniekcji im., aczkolwiek preferowaną drogą podania surowicy powinna być droga iv. jako najbardziej efektywna [13,29,40]. U pacjenta wybrano drogę im., aby spowolnić wchłanianie leku do krwi [28] i zapobiec ewentualnym powikłaniom anafilaktycznym przy bezpośrednim podaniu antytoksyny do krwioobiegu drogą iv., ze względu na dodatni wywiad w kierunku alergii. Dodatkowo wykonano wcześniej skórną próbę uczuleniową przez podanie kilku dawek antytoksyny sc. we wzrastających stężeniach, mimo że niektórzy autorzy nie potwierdzają skuteczności predykcyjnej tego typu testów [22,31,40]. Po podaniu surowicy nie obserwowano istotnych powikłań alergicznych.

Dane z najnowszej literatury, dotyczące sposobu podawania antytoksyn, zalecają jednakże podawanie wszystkich antytoksyn przeciwko jadom węży drogą iv. w powolnym wlewie trwającym 30-45 min., ponieważ ten sposób podania nie wydaje się wiązać z większą częstością reakcji uczuleniowych na antytoksynę, zaś podanie antytoksyny im. zmniejsza jej biodostępność oraz powoduje opóźnioną i niecałkowitą neutralizację składników jadu [22].

Aktualnie na świecie stosuje się dwa rodzaje antytoksyn jadu żmii – owczą i końską. Preparat pochodzenia owczego ma przewagę nad preparatem końskim, ponieważ w dotychczasowych badaniach po jego zastosowaniu nie stwierdzano istotnych efektów ubocznych związanych z nadwrażliwością na obce białko [16,29], dodatkowo preparat owczy w badaniach *in vivo* wykazywał lepszą protekcję myszy przed działaniem jadu *Vipera berus* [38]. Także badania kliniczne z udziałem osób ukąszonych przez żmiję zygzakowatą potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania surowicy owczej w ciężkich zatruciach [11,18].

Skuteczność leczenia zatruciem jadem żmii zygzakowatej można monitorować laboratoryjnie, oznaczając we krwi metodami radioimmunologiczną (RIA) i immunoenzymatyczną (ELISA) stężenia zarówno jadu, jak i antytoksyny [39]. W naszym Ośrodku metody te nie są stosowane.

Piśmiennictwo

1. Audebert F., Grosselet O., Sabouraud A., Bon C.: Quantitation of venom antigens from European vipers in human serum or urine by ELISA. *J. Anal. Toxicol.* 1993, 167, 236.
2. Audebert F., Sorkine M., Bon C.: Envenoming by viper bites in France: clinical gradation and biological quantification by ELISA. *Toxicon* 1992, 30, 599.
3. Audebert F., Sorkine M., Robbe-Vincent A., Bon C.: Viper bites in France: clinical and biological evaluation, kinetics of envenomations. *Hum. Exp. Toxicol.* 1994, 13, 683.
4. Bruno C., Cupini R., Valora N.: [Variations in human blood osmotic globular resistance by the action of *Vipera berus* venom in different experimental conditions. I. Hemolytic effect.]. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 1979, 55, 2519.
5. Bruno C., Cupini R.: [Hematocrit and sedimentation

rate variations of human erythrocytes by the action of *Vipera berus* venom.]. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 1980, 56, 1523.

6. Calderon L., Lomonte B., Gutierrez J.M. et al.: Biological and biochemical activities of *Vipera berus* (European viper) venom. *Toxicon* 1993, 31, 743.
7. Chwaluk P., Szajewski J.: Ukąszenia przez żmiję zygzakowatą. *Przegl. Lek.* 2000, 57, 596.
8. Córdoba Escámez J., Martín Rubi J.C., Yélamos Rodríguez F.: Intoxicaciones y picaduras de animales. Envenenamientos por serpientes. In: Barranco Ruiz F., Blasco Morilla J., eds. *Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos*. <http://www.uninet.edu/tralado/c101202.html>
9. Dobrowolska H.: *Zwierzęta świata*. Gady. PWN, Warszawa 1990, 436-448.
10. Ellenhorn M.J. (ed): *Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. William & Wilkins 1997, 1756.
11. Gronlund J., Vuori A., Nieminen S.: Adder bites. A report of 68 cases. *Scand. J. Surg.* 2003, 92, 171-174.
12. Guillemin I., Bouchier C., Garrigues T. et al.: Sequences and structural organisation of phospholipase A2 genes from *Vipera aspis aspis*, *V. aspis zinnikeri* and *Vipera berus berus* venom. Identification of the origin of a new viper population based on ammodytin I1 heterogeneity. *Eur. J. Biochem.* 2003, 270, 2697.
13. Haro de L.: [Aggravation of snake bite in France and their treatment]. *Presse Med.* 2003, 32, 1131.
14. Jaroniewski W.: *Jadowne węże świata*. WSiP, Warszawa 1988, 71-7
15. Juszczyk W.: *Maly Słownik Zoologiczny. Gady i płazy*. Wyd. Wiedza Powszechna, Warszawa 1986, 288-289.
16. Karlson-Stiber C., Persson H., Heath A. et al.: First clinical experiences with specific sheep Fab fragments in snake bite. Report of a multicentre study of *Vipera berus* envenoming. *J. Intern. Med.* 1997, 241, 53.
17. Karlson-Stiber C., Persson H.: Antivenom treatment in *Vipera berus* envenoming - report of 30 cases. *J. Intern. Med.* 1994, 235, 57.
18. Kleber J.J., Zilker T.: [Adder bites in humans]. *Tierarztl. Prax. Ausg. K. Klientiere Heimtiere* 1998, 26, 95.
19. Križaj I., Siigur J., Samel M. et al.: Isolation, partial characterisation and complete amino acid sequence of the toxic phospholipase A2 from the venom of the common viper, *Vipera berus berus*. *Biochim. Biophys. Acta* 1993, 1157, 81.
20. Križaj I., Vardjan N., Prijatelj P. et al.: β -Neurotoxicity of ammodytins. In: 14th European Symposium on Animal, Plant and Microbial Toxins. 4-6 October 2001, Stockholm, Sweden. Programme and Abstracts. 51.
21. Krue S., Hansen K.N.: [Transient arterial hypertension following an adder bite in a six-year-old boy]. *Ugeskr. Laeger* 1999, 161, 49.
22. Laloo D.G., Theakston R.D.G.: Snake antivenoms. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2003, 41, 277.
23. Magdalan J.: Ukąszenia przez żmiję zygzakowatą. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2002, 11, 517.
24. Martson M., Taittonen M., Alanen M., Reunanen M.: *Vipera berus* adder bite in the water, complicated by rapid shock. A case history. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2001, 11, 358.
25. Meier J., Rauber-Lüthy C., Kupferschmidt H.: *Aspisviper (Vipera aspis) und Kreuzotter (Vipera berus): die medizinisch bedeutsamen Giftschlangen der Schweiz. 2. Teil: Vorbeugung, Erste Hilfe und Behandlung von Bissunfällen*. *Schweiz. Med. Forum* 2003, 34, 780.
26. Moore R.S.: Second-degree heart block associated with envenomation by *Vipera berus*. *Arch. Emerg. Med.* 1988, 5, 116.
27. Nedospasov A.A., Rodina E.V.: Age change of *Vipera berus* venom amidolytic activity. *Toxicon* 1992, 30, 1505.
28. Pepin S., Lutsch C., Grandgeorge M., Scherrmann J.M.: Snake F(ab')₂ antivenom from hyperimmunized horse: pharmacokinetics following intravenous and intramuscular administrations in rabbits. *Pharm. Res.* 1995, 12, 1470.
29. Persson H.: Envenoming by European vipers. Antivenom treatment - influence on morbidity. *Przegl. Lek.* 2001, 58, 223.

30. Reading C.J.: Incidence, pathology, and treatment of adder (*Vipera berus*) bites in man. J. Accid. Emerg. Med. 1996, 13, 346.
31. Reid H.A.: Adder bites in Britain. Br. Med. J. 1976, 2, 153.
32. Reimers A.R., Weber M., Müller U.R.: Are anaphylactic reactions to snake bites immunoglobulin E-mediated? Clin. Exp. Allergy 2000, 30, 276.
33. Samel M., Siigur J.: Isolation and characterisation of hemorrhagic metalloproteinase from *Vipera berus* (common viper) venom. Comp. Biochem. Physiol. C 1990, 97, 209.
34. Samel M., Siigur J.: Medium molecular weight factor X activating enzyme from *Vipera berus berus* venom. Toxicon 1995, 33, 41.
35. Samel M., Vija H., Subbi J., Siigur J.: Metallo-proteinase with factor X activating and fibrinolytic activities from *Vipera berus berus* venom. Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol. 2003, 135, 575.
36. Schroth M., Jüngert J., Schreiber M. et al.: Life-threatening snakebites by *Vipera berus*. Intensive Care Med. 2003, 29, 1615.
37. Siigur E.P., Samel M.I.u, Siigur I.u R.: [Trypsin and chymotrypsin inhibitors from viper venom]. Biokhimiia 1988, 53, 302.
38. Sjostrom L., Al-Abdulla I.H., Rawat S. et al.: A comparison of ovine and equine antivenoms. Toxicon 1994, 32, 427.
39. Sjostrom L., Karlson-Stiber C., Persson H. et al.: Development and clinical application of immuno-assays for European adder (*Vipera berus berus*) venom and antivenom. Toxicon 1996, 34, 91.
40. Warrell D.A., Lalloo D.: Snake bite. Prescr. J. 1998, <http://www.clinicalschool.swan.ac.uk/wics/itugl/snak.htm>
41. Weinelt W., Sattler R.W., Mebs D.: Persistent paresis of the facial muscle after European adder (*Vipera berus*) bite on the forehead. Toxicon 2002, 40, 1627-1629.
42. White J., Warrell D., Eddleston M. et al.: Clinical toxicology – where are we now? J. Toxicol. Clin. Toxicol. 2003, 41, 263.
43. Wierzbička I., Prokopowicz D., Kolańska R., Panasiuk A.: Ukąszenia przez żmiję. Przegl. Epidemiol. 1997, 51, 359.
44. World Health Organization: Bites and stings due to terrestrial and aquatic animals in Europe. Wkly Epidemiol Rec 2001, 76, 290.