

The intoxication of equidae (horses) with colchicines

Literature review and short case report

Fezer Gabor^{1*}
Tóth Balázs²

G. Fezer^{1*}
B. Tóth²

1. D-74575 Schrozberg,
Rothenburger Weg 30.

e-mail: fezerg@indamail.hu

2. Equi-Med Kft.
H-4551 Nyíregyháza, Vezér u 140/a

Lovak kolchicinmérgezése

Irodalmi összefoglaló és rövid esetismertetés

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők a jelen tanulmányukban bemutatják a lovak kolchicinmérgezését. Az őszi kikericsben több mint 20 alkaloid található. A mérge fő célszervei elsősorban a nagy mitotikus aktivitású szervek, mint pl. a bélcsatorna és a máj. A szerveknek megfelelő leggyakoribb következmény a nyálzás, az izzadás és a kólikás viselkedés. Az ismertetett klinikai esetek Németország Bajor tartományában, Donauwörthben jelentkeztek 2015 tél elején. Egy 40 kancából, csikókból és 6 csődörből álló lóállomány 3 kancája és azok csikói betegedtek meg. A már korábban említett tünetek közül kólika, izzadás, és hasmenés egyaránt jelentkezett. A lovak palliatív terápiában részesültek és elhullás nem volt.

SUMMARY

Background

Autumn crocus (*Colchicum autumnale*) contains over 20 different alkaloids in its flowers and seeds. Colchicine is the most important alkaloid with the greatest effect on cell multiplication and inhibition of tubulin polymerization, more precisely precluding the spindle formation during mitosis. The main organs affected by the toxin are those with high mitotic potential, including: the intestinal tract, the liver and the kidneys. Lethal dose of colchicine varies on a narrow range among species, averaging around 1mg/bwkg. From the whole plant the lethal dose is between 1200–3000 g/horse.

Objectives

The aim of the current article was to review published data and present a retrospective case series of colchicine intoxication in horses.

Materials and Methods

Pubmed and Google scholar were used to find published data, while six animals (three mares and their foals) were included in the case series.

Results and Discussion

In agreement with the literature all six horses exhibited clinical signs including: colic, sweating and diarrhoea. The diagnosis of toxicosis was based upon macroscopic analysis of the hay in a local toxicology lab. The horses underwent the following supportive treatment: intravenous fluid therapy, as well as administration of analgesic, diuretics, laxatives and intestinal adsorbents. All horses recovered within a few days without complications. Prevention of poisoning can be achieved by mechanical destruction or herbicidal treatments.



„Minden mérég és semmi nincs mérég nélkül,
csupán a mennyiségtől függ, hogy valami mérég-e, vagy sem.”

Az, hogy mit tekintünk mérgezőnek, mindig relatív, ahogyan erre az orvos és természettudós PARACELSDUS (1493–1541) is utalt már 500 évvel ezelőtt.

Már a Kr. u. 1. században, DIOSZCORIDÉSZ is leírja a kikericsfélék mérgező és ugyanakkor gyógyító hatását a *De materia media* című könyvében, ahol mint gyógyszer: a köszvény, a reuma és a pestis kezelésére, ill. mint mérég gyilkosságokra egyaránt használatos volt. A KRISZTUS utáni 6. században TRALLEISI ALEXANDER görög orvos már az ízületi problémák gyógyítására használta (13).

HIERONYMUS BOSCH (1498–1554) leírja, hogy a kikericset a gyógyszerészek is gyakran összetévesztik más növényekkel. 1820-ban PALLUSTIER és CAVENTON izolálja az alkaloidot, és köszvény kezelésére alkalmazza (13).

Latin neve, a „*Colchicum*” visszavezethető a görög mitológiáig, Colchisra, ami a Fekete-tenger keleti részén, Kis-Ázsiában fekszik. Colchis királyának mérgekeverő, MEDEA nevű leánya, miután férje megcsalta, annak kedvesét kolchicinnel mérgezte meg. Az „*autumnale*” pedig a növény, szokatlan, őszi virágzására utal (8). A csupasz virágnak köszönhetően (anélkül hogy egyidejűleg levelet is hajtana), korábban a szeméretlenség jelképe volt, ezért a népi neve „meztelen szobalány”, de szokták még „téli sáfrálynak” vagy „őszi liliomnak” is nevezni.

KÓROKTAN

Az őszi kikerics, a liliomfélék (*Liliaceae*) családjába tartozik, ahogy a neve is jelzi, ősszel (augusztustól–novemberig) hajtja a sáfrányszerű lila virágait, és ebben az időben nincs levele (2. és 3. ábra). A levelei együtt fejlődnek a termésével tavasszal, az erősen mérgező növénynek hagymás, föld alatti gumója van. Lándzsaszerű levelei hasonlítanak a tulipán leveleire. A növény magassága 15–20 cm, magvai igen aprók, 1–2 mm átmérőjűek (1. és 4. ábra) (9).

Kolchicint 2 növényből lehet nyerni, *Colchicum autumnale*-ből és *Gloriosa superba*-ból (18). A növény minden részében tartalmaz kolchicint, legnagyobb mennyiségben nyári hónapokban (gumó 0,8%, virág 0,1%, mag 0,8%, szár 0,6% és



1. ÁBRA. Őszi kikerics mag összehasonlítva egy 20 eurócentessel

FIGURE 1. Seed of autumn crocus, compared to a 20 Euro cent coin



2. és 3. ÁBRA. Őszi kikerics virága szeptember–október

FIGURE 2. and 3. Bloom of autumn crocus during September–October



4. ÁBRA. Őszi kikerics termése és levele április-májusban

FIGURE 4. Yield and leaves of autumn crocus, during April–May



5. ÁBRA. Száritott őszi kikerics szénában

FIGURE 5. Dried autumn crocus in the hay

Az őszi kikerics a levelek hasonlósága miatt könnyen összetéveszthető a medvehagymával

A kolchicin mérgező adagja állatfajonként változik, átlagosan 1 mg/ttkg, lovak esetében az őszi kikericsből 1200–3000 g fogyasztása halálos

A kolchicin nem bomlik le szárítás vagy erjedés hatására, ezért szénában és a szilázsban is akár éveken át megtartja kémiai stabilitását

A kolchicin gátolja a tubulin polimerizációját, pontosabban az orsóképződést a mitózis metafázisa során

a levél 2% mennyiségben) (17). Az őszi kikerics összesen több mint 20 alkaloidot tartalmaz (pl. colchicosid, demecolchin, lumicholchicin stb.).

A levelek hasonlósága miatt könnyen összetéveszthető a medvehagymával (*Allium ursinum*) (6. ábra és 1. táblázat).

TOXICITÁS

A kolchicin mérgező adagja állatfajonként változik, átlagosan 1 mg/ttkg. Embernél ez a mennyiség már legtöbb esetben halált okoz. A halálos adag az őszi kikerics növényből lovak esetében: 1200–3000 g/állat. Kb. 1,5%-nyi őszikikerics-tartalmú széna fogyasztása lovakban már mérgezést okoz. Hidegvérű fajták a nagyobb testtömegük miatt kevésbé érzékenyek.

Szarvasmarhánál a halálos adag 1500–2000 g növény/állat (9, 10).

FARMAKOKINETIKA ÉS HATÁSMECHANIZMUS

A kolchicin egy toxikus tropolonderivát, kémiai összetétele ($C_{22}H_{25}NO_6$), vízben, kloroformban, etanolban jól oldódik, éterben kevésbé (10).

A kolchicin nem bomlik le szárítás vagy erjedés hatására, ezért szénában és a szilázsban is akár éveken át megtartja kémiai stabilitását (8). Arzénsókhöz hasonló hatása van, nem maga a kolchicin mérgező, hanem a szervezetben belőle keletkező oxidikolchicin (14).

A mérge a vékonybélben szívódik fel, és a májban first-pass effektus (a bélcsatornából a portális keringéssel a májba került toxinok és gyógyszerek jelentős részben inaktíválódnak és lebomlanak) alapján metabolizálódik. Biológiai hasznosulása 25–50%, felezési ideje 45–90 perc, megoszlási térfogata 2,2–12 l/kg, máj- vagy veseelégtelenségben szenvedő egyedeknél az eliminációs felezési idő akár 10-szeresére is nőhet (12).

Állatoknál mérgezés elsősorban tavasszal következik be. A lovak és a sertések lényegesen érzékenyebbek, mint a szarvasmarha, a kecske vagy a juh (kérődzőknél kialakulhat rezisztencia hosszan tartó kolchicinfelvétel esetén) (10).

A kolchicin gátolja a tubulin polimerizációját, pontosabban az orsóképződést a mitózis metafázisa során (mitózis 3. fázisa). Hatására zavart szenved a metafázis-kromoszómák egyenlítői orientációja, így nem képződnek életképes sejtek (7). Mérgező hatását minden szervre kifejti, leginkább azonban ott, ahol gyors a sejtosztódás, mint pl. a bélcsatorna és a máj.



6. ÁBRA. Az őszi kikerics könnyen összetéveszthető a medvehagymával

Medvehagyma balra, őszi kikerics jobbra

FIGURE 6. These two plants are easy to mix
Ransons in the left and autumn crocus on the right

A kolchicinnmérgezés első szakaszában leginkább a bélhám sérül, és következményes hasmenés jelentkezik

A második szakaszban leginkább a parenchymás szervek károsodása figyelhető meg

A harmadik stádiumban az összetett szervfunkciós zavarok miatt elhullás következik be

A kolchicin gátolja az egyéb tubulinképződéstől függő folyamatokat is, mint a fehérvérsejtek mozgása vagy az ingerületátvivő anyagok szállítása (7). Gyulladásgátló hatása úgy nyilvánul meg, hogy gátolja a granulocyták migrációját a gyulladt szövetek felé, csökkentve azok aktivitását (9, 10). Klinikopatológiai szempontból ezzel magyarázták egy krónikus májgyulladás miatt kezelt ló kolchicinadagolás után kialakult granulocytopeniáját és thrombocytopeniáját. A fenti állat fokozott vérzékenység miatt került végleges elaltatásra (16).

In vitro állatkísérletekben szintén bizonyított a kolchicin DNS-szintézist blokkoló hatása (6). A szervezetben a plazmaproteinekhez, leginkább albuminhoz kötődik. A mérgezés utáni első órákban a kolchicin koncentrációja a fehér- és vörösvérsejtekben 10-szer nagyobb, mint a szérumban (19). Maximális plazmakoncentrációja 1–3 órával az elfogyasztást követően alakul ki (12).

A kolchicin a szervezetből lassan ürül. A fő metabolikus út első szakasza a biotranszformáció a májban a CY-P3A4 izoenzim hatására, amit glükuron- vagy szulfuron-sav-konjugáció követ. A vegyület nagyobb részben az epén keresztül a bélsárral ürül ki a szervezetből (enterohepatikus keringés), kisebb részben pedig (10–30%) a vesén keresztül változatlan formában ürül a vizelettel (5, 9).

1 mg/ttkg kolchicin szervezetbe jutása után 48 órával az emberi szérumban már kicsi, nem toxikus 2,4 ng/ml koncentráció mérhető, míg a 640 ng/ml vizeletben mérhető mennyiség igazolja a kolchicinnmérgezés gyanúját. Ez megfelel a kolchicin ismert toxikokinetikus tulajdonságainak: nagy térfogatmegoszlás és tartós, nagy vizeletkoncentráció (11).

TÜNETEK

Kolchicin okozta mérgezésben a tünetek 3 szakaszra oszthatók.

Az első szakaszra 2–24 órával az alkaloid szervezetbe jutását követően kerül sor. Ebben a fázisban leginkább a bélhám sérül, és következményes hasmenés jelentkezik (20). Ennek megfelelően gyakori az elektrolitvesztés, a dehidráció és a hypovolaemia (4). Az elektrolit-háztartás felborulása miatt hyponatraemia, hypomagnesaemia, hypocalcaemia és hypophosphataemia jelentkezik (1).

A második szakaszban több szerv károsulása figyelhető meg, főleg a parenchymás szerveké (máj és vese). A leggyakoribb tünetek a következők: kólika, izzadás, nyálzás, apátia, inkoordináció, fogcsikorgatás, véres hasmenés, oliguria vagy anuria, vérvelés, kancáknál tejelapasztás. A tejjel történő méregürítés révén a csikókban is megjelennek a tünetek (1, 7). A hypovolaemia és a ritmuszavarok a keringés összeomlásához vezethetnek (3). A mérreg a vázizomzatban rhabdomyolysishez hasonló károsodást okoz, ami gyakran neuropathiával párosul (1). Haematopoeticus hatása a mérregnek egy kezdeti perifériás leukocytosis, amit leukopenia és pancytopenia követ a mérgezést követő 48–72 órában. Ezen vérsejtképzési következményt a sejtosztódás gátlása okozza a csontvelőben. Ha az állat túléli a mérgezést, bekövetkezik egy „rebound” leukocytosis (2). Egyéb idegrendszeri tünetek, mint pl. epileptikus rohamok is jelentkezhetnek, de nem egészen tisztázott, hogy ezek a több szervre kiterjedő károsodás vagy a GABA-receptorok antagonizálása miatt alakulnak ki (21, 23).

A harmadik stádiumban az összetett szervfunkciós zavarok miatt elhullás következik be.

Jellemzői	Őszi kikerics	Medvehagyma
Illat	nincs	fokhagyma
Levélforma	hosszúkás lándzsa alakú	elliptikus lándzsa alakú
Szár	rövid	hosszabb
Hüvely	fehéres	nincs
Virágzás	ősz	tavaszy-nyár

1. TÁBLÁZAT. Az őszi kikerics és a medvehagyma jellemzői

TABLE 1. Features of autumn crocus compared to ramsons

KÓRBONCTAN

A rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján a szerveknek megfelelő leggyakoribb elváltozások az emésztőrendszerben alakulnak ki, mint pl. az ödémás, gyulladt, véres nyálkahártya a vastagbél különböző szakaszain (6). Továbbá megfigyelhetők vérzések a mellékvesékben, és pancreatitis is (15). Kórszöveti vizsgálattal a sejtek és a sejtek közötti állomány vizenyője, csökkent enzimaktivitás, a sejt és a sejtmag szerkezetének felbomlása figyelhető meg a differenciált, nem osztódó bélhámsejtekben ami felelőssé tehető a kiszáradás és hyponatraemia kialakulásáért (21).

ESETISMERTETÉS

Egy bajorországi lóállományban 3 kanca és azok csikói betegedtek meg

Mivel specifikus ellenszer nem ismert, az állatok tüneti kezelésben részesültek

Az ismertetett klinikai esetek Bajorországban, Németország legnagyobb tartományának területén jelentkeztek tél elején. Egy 40 kancából, csikóikból és 6 csődörből álló lóállományban 3 kanca és azok csikói betegedtek meg. A tünetek közül kólika, izzadás és hasmenés jelentkezett, a kancáknál enyhébb, míg a csikóknál súlyosabb tünetek voltak megfigyelhetők. A méneknél ideiglenes sterilitás alakult ki, és a tenyészszeton elején a kancák nem vemhesültek. A csikóknál a későbbiekben részletezett gyógykezelés hatására a tünetek enyhültek, de aztán újra fokozódtak. A gyógykezelés folytatásával a tünetek ismét enyhültek, majd teljesen eltűntek. Elhullás nem volt. Mivel specifikus ellenszer nem ismert, az állatok az alábbi tüneti kezelésben részesültek: intravénás folyadékterápia elektrolitoldatokkal, pl. NaCl 0,9%-os oldat (25 ml/ttkg, Bella-pharm D.), metabolikus acidózis semlegesítése bikarbonáttal (1 mmol/ttkg, 8,4%-os oldat AlleMan Pharma D.). Fájdalomcsillapításra és görcsoldásra noraminophenazont (50 mg/ttkg iv. Intervet D.), míg vizelethajtásra furoszemidet (1 mg/kg iv. naponta 2-szer, Cp-Pharma D.) használtak. Hashajtó a mérgek kiürülésének gyorsítása végett paraffinolajjal (6 ml/kg Albrecht D.) és egyidejűleg adszorbens alkalmazása a mérgek megkötése céljából orvosi szénnel (2 g/ttkg Rebophar D.) orr-nyelőcső szondán keresztül történt. Aminosav-pótlás és májtámogatás céljából a lovak Amynint (2 ml/kg i.v. Merial D.) és glükózt kaptak (2 ml/ttkg 40%-os oldat, Bella-pharm D.).

A kikerics szennyezettséget a szénvizsgálat bizonyította, amely során egy növénytan szakértő makroszkópos takarmányvizsgálatot végzett, és megállapította az enyhe-közepes mértékű kikericsszennyezettséget a szénában. A lovak esetében a definitív diagnózis kolchicinnmérgezés esetében folyadékromatográfia-tömegspektrometria (LC-MS) tandem módszerrel történik vérplazmából és vizeletből, ami ebben az esetben a hosszú átfutási idő és az anyagi megfontolások miatt nem lett elvégezve.

KÖVETKEZTETÉS

Mivel a kolchicinnak nem ismert az ellenszere, arra kell törekedni, hogy a legelőn a lehető legkevesebb őszi kikerics nőjön

Köztudott, hogy a lovak igen kíváncsi állatok, ezért sokszor teszik ki magukat mérgezés veszélyének. Mivel az állatorvos legtöbb esetben akkor kerül a beteg állathoz, amikor már a mérgezés jelei mutatkoznak, és sok esetben a mérgezést kiváltó anyagnak nincs specifikus ellenszere, gyakran csak az általános, tüneti kezelésre nyílik lehetőség, aminek eredménye sokszor kétes, ha a toxin már nagy mennyiségben felszívódott. Mivel a kolchicinnak sem ismert az ellenszere, arra kell törekedni, hogy a legelőn a lehető legkevesebb őszi kikerics nőjön.

Ennek megvalósítására a következő intézkedések ajánlottak:

1. májusban nehéz hengerek alkalmazása, ami összezúzza a leveleket és a gumókat, majd 14 nap elteltével kaszálás, aztán hígrágyalocsolás, ami elrothasztja a gumókat;
2. a virágok lekaszálása ősszel, gátolva a magképződést;
3. vegyszeres védekezés (22).

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetet mondanak a *Tierarzt-praxis Torsten Brehm*nek, amelynek beteganyagából a kézirat létrejött.

IRODALOM

1. ALTMANN, A. – SZYPER-KRAVITZ, M. – SCHOENFELD, Y.: Colchicine-induced rhabdomyolysis. *Clin. Rheumatol.*, 2007. 26. 2197–2199.
2. BALDWIN, L. – TALBERT, R. – SAMPLES, R.: Accidental overdose of insufflated colchicine. *Drug Saf. Int. J. Med. Toxicol. Drug. Exp.*, 1990. 5. 305–312.
3. BEN-CHETRIT, E. – LEVY, M.: COLCHICINE: 1998 update *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1998. 28. 48–59.
4. BRVAR, M. – PLOJ, T. et al.: Case report: fatal poisoning with *Colchicum autumnale*. *Crit. Care*, 2004. 8. 56–59.
5. ELEFThERIOU, G. – BACIS, G. et al.: Colchicine – induced toxicity in a heart transplant patient with chronic renal failure. *Clin. Toxicol.*, 2008. 46. 827–830.
6. EPSTEIN, B. – EPSTEIN, J. – FUKUYAMA, K.: Autoradiographic study of colchine inhibition of DNA synthesis and cell migration in hairless mouse epidermis in vivo. *Cell Tissue Kinetic J.*, 1983. 16. 313–319.
7. HANS, H. F. – WOLFGANG, L.: *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. 2002. 558.
8. HANS, M. S.: *Homöopathische Materia Medica für Veterinärmediziner*. 2007. 147–149.
9. HANSEL, R. – KELLER, K. et al.: *Drogen A–D*. 1992. 946–952.
10. JEAN, M. J.: Phyto und Mykotoxine. *Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin*. 2013. 26.
11. KUPPER, J. – RENTSCH, K. et al.: A fatal case of Autumn crocus poisoning in a heifer. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 2010. 119–112.
12. LANGE, U. – SCHUMANN, C. – SCHMIDT, K.: Current aspects of colchicine therapy – classical indications and new therapeutic uses. *Eur. J. Med. Res.*, 2001. 20. 150–160.
13. MANUCHAIR, E.: *Pharmacodynamic basis of herbal medicine*. 2001. 325.
14. MÉZES, M.: *Takarmányártalmak, takarmánytoxikológia*. SZIE Takarmányozási Tanszék, Budapest, 1997. 27.
15. NAIDUS, R. – RODVIEN, R. – MIELKE, C. J.: Colchicine toxicity: A multisystem disease. *Arch. Int. Med.*, 1977. 137. 394–396.
16. PEEK, S. F. – McSLOY, A. et al.: Presumptive colchicine toxicity in a 17-year-old Arab gelding being treated for chronic active hepatitis. *Equine Vet. Edu.*, 2007. 431–434.
17. PUTTERMANN, C. – BEN-CHETRIT, E. et al.: Colchicine intoxication: Clinical pharmacology, risk factors, features and management. *Sem. Arthritis Rheumatism.*, 1991. 21. 143–155.
18. RADOSTITS, O. M. – GAY, C. C. – HINCHCLIFF, W. K.: *Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*. Saunders Ltd. 2006. 1885.
19. SABORAUD, A. – ROCHDI, M. et al.: Pharmacokinetics of colchicine: a review of experimental and clinical data. *Z. Gastroenterol.*, 1992. 30. Suppl. 1. 35–39.
20. SÁLYI, G.: A lovak mérgezései. Irodalmi áttekintés. 2. Mérgező növények, mikotoxinok. *Magy. Állatorv. Lapja.*, 2001. 123. 585–596.
21. STEMMERMANN, G. – HAYASHI, T.: Colchicine intoxication. A reappraisal of its pathology based on study of three fatal cases. *Hum. Pathol.*, 1971. 2. 321–332.
22. STAHLIN, A.: *Massnahmen zur Bekämpfung von Grünlandunkräutern*. 1969. 249–334.
23. WEINER, J. – BUHLER, A. et al.: Colchicine is a competitive antagonist at human recombinant gamma-aminobutyric acid receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1998. 284. 95–102.

Közlésre érk.: 2016. máj. 30.