



Reunión de Comité de Nefrología Infantil de la SAP

Abril 2020

Pandemia COVID-19

Laura Alconcher – Lucas Lucarelli

- Niña de 3 años de edad, que consulta en hospital de origen, por dolor abdominal intenso asociado a vómitos de 24 hs de evolución.
- **Laboratorio**: Hto 25%, Hb 8,5 g/dl, plaq: 255000 cel/mm³
Urea: 0,73 g/l, Creat: 0,54 mg/dl, **LDH: 5355. TGO: 355.**
Ecografía abdominal: distensión del marco colónico.
- **Antecedente previo**: Diarrea sin sangre hace 7 días, resolvió en 72 hs.
- Se deriva a nuestro hospital.
- Al ingreso: Niña vigil, reactiva, hemodinamicamente compensada, soplo sistólico, abdomen blando, depresible doloroso a la palpación, RHA +
- Se solicita Laboratorio:

DETERMINACION	VALOR
TIEMPO DE PROTROMBI	17,3 SEG
CONCENTRACION DE PR	70 %
TTP(TPO DE TROMBOPL	21 seg
RIN	1.24
ASPECTO ORINA	TURBIO
COLOROC	PARDO
DENSIDADOC	1030 g/l
PHOC	6.0
PROTEINAS	POSITIVO ++++
HEMOGLOBINA:	POSITIVO ++++
LEUCOOC	2-4 POR CAMPO
HEMATIESOC	15-20 POR CAMPO
CILINDROS ORINA	1-2 GRANULOSOS/CPO 10X
C3	102 mg/dl
PROTEINURIA	18129 mg/l

DETERMINACION	VALOR
LDH	5791 UI/L
CREATININA	3.0 mg/l
UREA	0.57 g/l
CPK	654 UI/l
TGO	285 UI/l
TGP	61 UI/l
BILIRRUBINA TOTAL	2.4 mg%
BILIRRUBINA DIRECTA	0.2 mg%
BILIRRUBINA INDIRECTA	2.2 mg%
FOSFATASA ALCALINA	376 UI/l
LEUCOCITOS	16.400
HEMOGLOBINA	6.8 g/dl
HEMATOCRITO	19 %
PLAQUETAS	100.000
PH	7.42
PCO2	25.6 mm Hg
BICARBONATO	16.3 mEq/l
SODIOEAB	135 mEq/l
POTASIOEAB	4.1 mEq/l
CLOEOEAB	99 mEq/l
GLUCOSA EAB	70 mg%
COOMBS	NEGATIVA


¿Cual es el diagnostico mas probable?

- ▶ ¿Que datos extras necesitarían para confirmarlo?

¿Si presentase esta lesión en piel les cambiaria el diagnóstico?



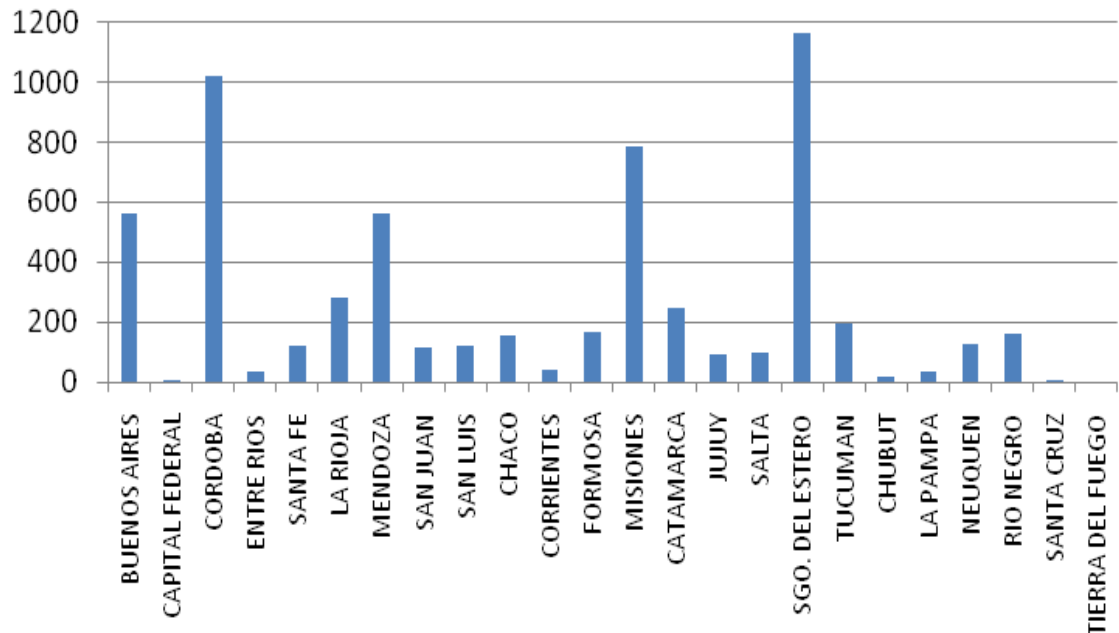
La madre refiere que 2 días antes, al salir del baño y apoyarse el toallon , la niña refirió como un pinchazo.

- 
- ▶ Ante la ausencia de esquistocitos, la presencia de anemia súbita, el antecedente de una supuesta picadura, se decidió pasar el suero anti-loxoccele (10 Ampollas)
 - ▶ Siendo el diagnóstico más probable:
 - ▶ **Loxoccele con manifestación cutáneo-visceral.**



- ▶ Se registran, en promedio, más de 1200 casos por año. **(SISA)**
- ▶ Casi toda la Argentina, en temporada de calor (Octubre-Mayo)
- ▶ La gran mayoría son producidos por arañas del género *Latrodectus* (“viuda negra”), en menor medida del género *Loxosceles* (“araña de los rincones, araña marrón”).
- ▶ En nuestro país solamente existe producción de antivenenos *Latrodectus* y *Loxosceles*,

Casos acumulados araneísmo - Argentina 2007-2011 (SNVS)



- Los accidentes se producen en todos los grupos etarios, estando expuestos niños, trabajadores en áreas rurales y las personas que realizan actividades recreativas al aire libre.
- *Loxosceles* poseen en Argentina características sinantrópicas.

Loxocele Laeta (araña de los rincones)

- Posee hábitos domiciliarios, prefiere lugares secos y oscuros (lucífuga), detrás de muebles, carteleras, zócalos, cuadros, espejos, en cielorrasos de madera y hendiduras de las paredes, interior de roperos, entre prendas de vestir y calzado, en las ropas guardadas, en cámaras subterráneas, en depósitos, etc.
- Puede ser encontrada fuera de las viviendas pero siempre en lugares protegidos de la luz solar directa.
- Tiene hábitos sedentarios, con mayor actividad durante la noche.
- El temperamento no es agresivo, generalmente no pica excepto cuando es apretada o aprisionada contra el cuerpo, por encontrarse en la vestimenta, ropa de cama, de baño o en el calzado.



Telas de *Loxosceles*. Irregulares, algodonosas, compactas, con desorganización aparente



Telas de *Latrodectus*. Irregulares, sin organización apa

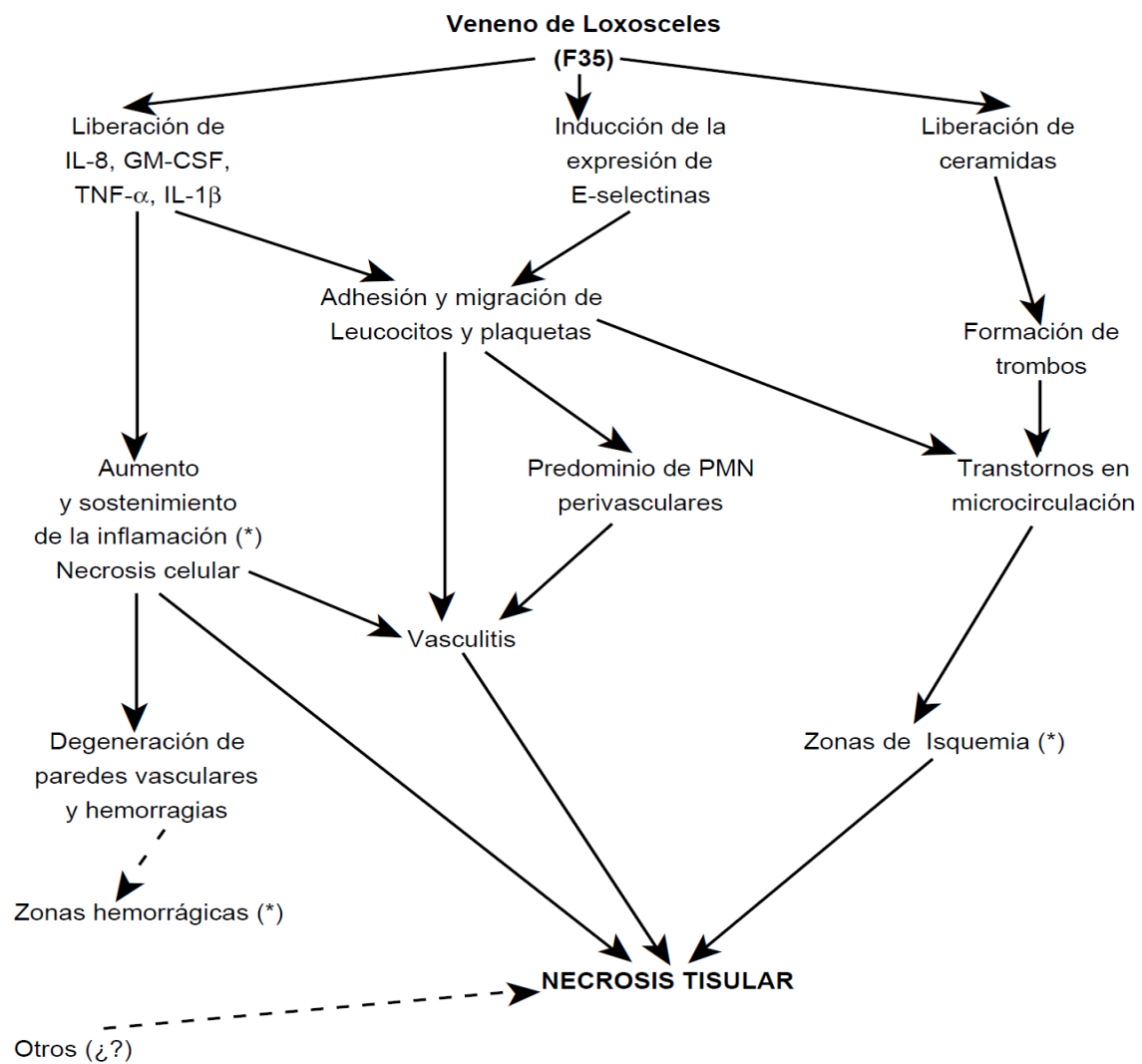


Telas de arañas no peligrosas: En general son regulares, organizadas, simétricas y demarcadas



Acción del veneno de Loxocele

- ▶ En el veneno de *L. intermedia* se describieron esfingomielinasas, metaloproteinasas y proteasas de serina.
- ▶ Esfingomielinasa. 3 isoformas, P1, P2 y P3, las isoenzimas P1 y P2 poseen actividad de esfingomielinasa - D, causan hemólisis y dermonecrosis por activación del complemento.
- ▶ Su inoculación eleva los niveles de TNF, IL-6 e IL-10, factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos y de óxido nítrico.



LESION:

Dolor urente, de intensidad variable, que acompaña la evolución de la enfermedad.

Edema duro, sin fóvea, y a eritema de tamaño variado, que puede evolucionar sólo como placa eritematosa o dar lugar, a la placa livedoide.

Dicha placa, suele evolucionar entre el 5° Y 7° día a una costra necrótica (escara) que luego de su caída deja una úlcera de bordes irregulares. La cicatrización es lenta, entre 1 y 2 meses, pudiendo sobreinfectarse.



Esfingomielinasa (¿y otros?)

Unión a la membrana eritrocitaria

Activación de metaloproteinasas
endógenas eritrocitarias

clivaje de glicoforinas
inhibidoras del C'

Activación del C' por la vía
alternativa
(unión del C3b a la membrana
eritrocitaria)

Hemólisis mediada por C'

Hemoglobinuria

Depósito de hemoglobina
en túbulos renales

Expresión de selectinas
Formación de trombos
Liberación de citoquinas
Otros ?

CID ← - - - Otros??

Insuficiencia renal aguda

Cutáneo-Visceral

Se desarrolla entre 6 y 24 horas posteriores a la picadura.

No existe relación entre la magnitud de la lesión local y la producción de hemólisis.

Al cuadro local se agrega:

- escalofríos,
- fiebre,
- hematuria,
- hemoglobinuria,
- ictericia,

Los casos graves pueden evolucionar a la IRA:

- Disminución de la perfusión renal,
- Hemoglobinuria masiva
- CID

Clinical picture and laboratorial evaluation in human loxoscelism

Ceila M.S. Malaque^{a,*}, Marcelo L. Santoro^b, João Luiz C. Cardoso^a, Mayra R. Conde^a, Christina T.G. Novaes^a, José Y. Risk^a, Francisco O.S. França^a, Carlos R. de Medeiros^a, Hui W. Fan^a

^a Hospital Vital Brazil, Instituto Butantan, Av. Dr. Vital Brasil 1500, 05503-900, São Paulo-SP, Brazil

^b Laboratory of Pathophysiology, Instituto Butantan, Av. Dr. Vital Brasil 1500, 05503-900, São Paulo-SP, Brazil

Loxosceles spiders are found globally, especially in South and North America. In Brazil, approximately 10,000 cases of *Loxosceles* spp. spider bites are reported annually. Herein we analyzed 81 patients diagnosed as either cutaneous or cutaneous-hemolytic loxoscelism, in a geographical area where most accidents are caused by *Loxosceles gaucho*, and we report their clinical and laboratory data obtained during week 1 and 2 after the bite. Massive hemolysis was noticed in only 2 cases, but high serum bilirubin and LDH levels, suggestive of hemolysis, were noticed in 25 cases on admission. Anemia was not frequent (14.7%), and reticulocytosis was particularly noticed during week 2 (in 56% of patients). High D-dimer levels were suggestive of endothelial cell activation and intravascular thrombin generation, but thrombocytopenia was noticed in only 17.6% of patients in week 1. Acute kidney injury (AKI) only occurred in patients with massive hemolysis. The definitive diagnosis of overt disseminated intravascular coagulation (DIC) could not be established on admission. Fever was associated with the presence of hemolysis ($p = 0.03$). Altogether, these findings provide evidence that mild hemolysis is frequent in loxoscelism and suggest that AKI is uncommon, exclusively occurring in patients with massive hemolysis.

Acute kidney injury due to systemic Loxoscelism: a cross-sectional study in Northeast Brazil

*Polianna Lemos Moura Moreira Albuquerque^{[1],[2]}, Louise Donadello Tessarolo^[3],
Fernanda Holanda Menezes^[4], Thayanne Barreto de Lima^[4],
José Hícaro Hellano Gonçalves Lima Paiva^[5], Geraldo Bezerra da Silva Júnior^[6],
Alice Maria Costa Martins^[3] and Elizabeth de Francesco Daher^[1]*

Cohorte, 2010-2015. Fortaleza. Loxocele Amazonica

Objetivo: Incidencia de AKI en loxocele.

Resultados: 45 casos. Mediana 33 años. Mayoría mujeres y en área urbana . Mediana de tiempo entre la picadura y la consulta fue 6 días

Rev Soc Bras Med Trop 51(5):695-699, Sep-Oct, 2018
doi: 10.1590/0037-8682-0465-2017

TABLE 1: Clinical characteristics of patients who experienced brown spider bites.

Clinical characteristics	Number (n = 45)	Percentage
AKI	6	13.3
dialysis	1	2.2
Non-AKI	39	86.7
coagulation abnormalities	8	17.8
necrotic skin lesions	43	95.6
secondary infections complications	24	53.3
antibiotic administration	27	60.0
corticoids administration	14	31.1
antivenom administration	35	77.8
Dosage, mean (SD)	4.8 (2.5)	
Death	2	4.44

Experimental Evidence for a Direct Cytotoxicity of *Loxosceles intermedia* (Brown Spider) Venom in Renal Tissue

Melissa N. Luciano, Paulo H. da Silva, Olga M. Chaim, Vera Lucia P. dos Santos, Célia Regina C. Franco, Maria Fernanda S. Soares, Silvio M. Zanata, Oldemir C. Mangili, Waldemiro Gremski and Silvio S. Veiga

J Histochem Cytochem 2004 52: 455

DOI: 10.1177/002215540405200404

SUMMARY Brown spider (*Loxosceles* genus) venom causes necrotic lesions often accompanied by fever, hemolysis, thrombocytopenia, and acute renal failure. Using mice exposed to *Loxosceles intermedia* venom, we aimed to show whether the venom directly induces renal damage. The experimental groups were composed of 50 mice as controls and 50 mice that received the venom. Light microscopic analysis of renal biopsy specimens showed alterations including hyalinization of proximal and distal tubules, erythrocytes in Bowman's space, glomerular collapse, tubule epithelial cell blebs and vacuoles, interstitial edema, and deposition of eosinophilic material in the tubule lumen. Electron microscopic findings indicated changes including glomerular epithelial and endothelial cell cytotoxicity as well as disorders of the basement membrane. Tubule alterations include epithelial cell cytotoxicity with cytoplasmic membrane blebs, mitochondrial changes, increase in smooth endoplasmic reticulum, presence of autophagosomes, and deposits of amorphous material in the tubules. We also found that the venom caused azotemia with elevation of blood urea levels but did not decrease C3 complement concentration or cause hemolysis in vivo. Confocal microscopy with antibodies against venom proteins showed direct binding of toxins to renal structures, confirmed by competition assays. Double-staining immunofluorescence reactions with antibodies against type IV collagen or laminin, antibodies to venom toxins, and fluorescent cytochemistry with DAPI revealed deposition of toxins in glomerular and tubule epithelial cells and in renal basement membranes. Two-dimensional electrophoresis showed venom rich in low molecular mass and cationic toxins. By immunoblotting with antibodies to venom toxins on renal extracts from venom-treated mice, we detected a renal binding toxin at 30 kD. The data provide experimental evidence that *L. intermedia* venom is directly involved in nephrotoxicity. (*J Histochem Cytochem* 52:455–467, 2004)

**El veneno de
loxocele es un
agente
nefrotxico
DIRECTO**

Evolución:

- Requirió 1 TGR
- Normalizo plaquetas post infusion de Suero anti-loxocele.
- Normalizo el coagulograma en 48 hs.
- Macrohematuria 2 días, luego microhematuria hasta el alta
- Siempre mantuvo función renal normal, con hiperhidratación y diuresis forzada con Furosemida los primeros 2 días.
- Normalizo la proteinuria en 72 hs, y se fue de alta (5to día) con microalbuminuria leve. (RAC 40 mg/gcreat).
- Normalizo LDH 5to día, aunque el pico máximo fue al ingreso.

Conclusiones:

- Es una patología frecuente, de denuncia obligatoria
- La intensidad de la lesión local no marca el compromiso sistémico
- A mayor anemia, mas probabilidad de AKI
- El tratamiento es similar al de rabdomiolisis. (hiperhidratar y forzar diuresis)
- La mortalidad esta asociada al compromiso renal.