

Coagulopatía grave por Lonómia

Paula Cárdenas, Jorge Arbelbide, Elsa Nucifora,
Juan Carlos Otaso, Luis Barrera

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Paula Cardenas.

Dirección: Baigorria 2796 PB "1". Teléfono: 4501-9790,

Fax: 49582463 CP: 1417.

Email: pcardenas@ciudad.com.ar

Fecha de recepción: 02-06-02

Fecha de aprobación: 20-06-02



ARTICULO
ESPECIAL

HEMATOLOGIA, Vol. 6 N° 2: 36-41
Mayo-Agosto, 2002

RESUMEN

Las orugas del género *Lonómia* son muy frecuentemente encontradas en el sur de Brasil, Venezuela y en la provincia de Misiones. Contienen en sus espinas y hemolinfa un veneno con toxinas que poseen actividad enzimática capaz de activar la coagulación y producir complicaciones hemorrágicas por contacto con la piel sin dejar, en muchos casos, puerta de entrada evidente. En las del género *oblicua* también está descrita la insuficiencia renal de causa no aclarada.

Se presenta una paciente de 52 años, sin patología previa. Cinco días antes había estado en un parque nacional en Posadas (Misiones) y horas después había comenzado con vómitos, diarrea, proctorragia, hematuria y hematomas generalizados, siendo derivada con diagnóstico de coagulopatía por consumo (CID). Al ingreso estaba lúcida, con sangrado en piel y mucosas, macrohematuria y oligoanuria. Los datos de laboratorio eran: Hematocrito 21,5%, plaquetas 27.700/mm³, Protrombina (actividad) 28%, KPTT 56", fibrinógeno (Fg) 30mg/dl, urea 376mg/dl, creatinina 12mg/dl, FV 32%, FVII 70%, F VIII 99%, F XIII 13 %, PDF >160 µg/ml, LDH 5.379 UI/L, algunos esquistocitos en sangre periférica y tromboelastograma (TEG) tiempo de reacción (RO) prolongado, tiempo de apertura (K) 20 mm, muy prolongado, con patrón de hiperfibrinólisis. Se hizo diagnóstico de insuficiencia renal aguda e ingresó a hemodiálisis. A pesar del soporte con hemoderivados, la coagulopatía con importante componente fibrinolítico persistió y en presencia de hipofibrinogenemia (Fg 30 mg) se decidió tratamiento con aprotinina con lo que se logró mantener el Fg en 120 mg/dl a las 24 horas. Mejoró clínicamente el cuadro, el Fg se mantuvo estable, a pesar de mantener la actividad fibrinolítica durante varios días. La biopsia renal mostró una necrosis tubular aguda con glomerulitis proliferativa mesangial e infiltrados intersticiales mononucleares. Se dializó durante 10 días con aumento progresivo de la diuresis y disminución de la urea y creatinina llegando a valores normales a los dos meses. El uso de antifibrinolíticos como la aprotinina, ha demostrado ser útil para frenar la activación de la coagulación y la fibrinólisis secundaria a la toxina, disminu-

yendo las complicaciones hemorrágicas, en situaciones en la que no se dispone de la anti-toxina específica.

Palabras claves: Lonómia, coagulación, coagulopatía, insuficiencia renal

INTRODUCCIÓN

La Lonómia pertenece al orden de insectos Lepidoptera que comprende mariposas y polillas. Existen registros de accidentes relacionados con estos insectos desde la antigüedad, y se los conocía como "gata peluda" o "bicho quemador", del latín *catta pilosa* (de ahí deriva el término caterpillar), por la gran dermatitis que dejaban luego del contacto con la piel. La oruga vive aproximadamente 59 días hasta que empupa. Durante este tiempo vive en árboles frutales como naranjo, ciruelo, banano, y cedros entre otros, donde forman colonias de 30 o más individuos. Poseen a lo largo de todo su cuerpo "espinas" ramificadas y puntiagudas de tonalidades verdosas, el cuerpo es de color marrón verdoso con manchas amarillas y llega a medir como máximo de 7 cm de longitud. Luego pasan a período de pupa, en el cual permanecen en el suelo durante 45 días y finalmente a mariposa que vive 15 días.¹

Los accidentes generalmente se producen por el contacto directo con las cerdas o espinas de la oruga que se denomina erucismo (del latín eruca: oruga), o por erucismo indirecto que es el contacto con cerdas desprendidas². Las manifestaciones clínicas pueden variar desde una dermatitis pasajera hasta un cuadro hemorrágico grave. Los primeros accidentes hemorrágicos en Sudamérica fueron descritos inicialmente en Venezuela en la década del '60. Luego fueron reportados casos en Brasil, especialmente en-

tre trabajadores rurales de las provincias del sur. En los últimos años, se han documentado casos en la Provincia de Misiones, Argentina. Esta migración de especies de Lononia hacia el sur y a zonas urbanas que se está produciendo últimamente, podría deberse a los cambios climáticos globales, a la deforestación y a la eliminación de predadores naturales.¹ En Brasil se las conoce popularmente como *Lagarta do fogo* (oruga de fuego) y en Misiones como *taturana* (en guaraní: igual al fuego).

Presentamos una paciente derivada a nuestro hospital desde Formosa por una coagulopatía grave con insuficiencia renal y a través de su relato se reconoció como etiología de su enfermedad a la posibilidad de un contacto con Lononia.

CASO CLÍNICO

Se presenta a la consulta derivada de Formosa, una mujer, arquitecta, de 52 años, previamente sana. Cinco días antes había estado en un parque nacional en Posadas, Misiones. Ese mismo día, horas más tarde, comenzó con vómitos y malestar general. Evolucionó con diarrea, proctorragia, hematuria y hematomas generalizados, y consultó en Formosa donde se hizo diagnóstico de coagulopatía por consumo (CID) por lo cual fue derivada a nuestra institución. Al ingreso, estaba lúcida, con sangrado en piel y mucosas, macrohematuria y oligoanuria (ver

los datos del laboratorio en la tabla 1). Se hizo diagnóstico de insuficiencia renal aguda e ingresó a hemodiálisis. El soporte hemoterapéutico (plasma fresco congelado y crioprecipitados) resultó insuficiente para revertir las alteraciones de coagulación por lo que a las 36 horas del ingreso se indicó aprotinina (1 millón de unidades en una hora y 2 millones en infusión continua de 24 horas) con lo que se logró un Fg de 62 y 120 mg/dl a las 12 y 24 hs, respectivamente. Se observó mejoría clínica con cese del sangrado, y se suspendió la aprotinina al normalizarse el Fg, pero se mantuvo el patrón de hiperfibrinólisis en el tromboelastograma. A los 7 días el Fg fue de 281 mg/dl y las plaquetas 233.900/mm³ pero el tromboelastograma persistió con patrón de hiperfibrinólisis durante varios días más (figura 1). La punción biopsia renal mostró una necrosis tubular aguda con glomerulitis proliferativa mesangial e infiltrados intersticiales mononucleares. Permaneció en hemodiálisis durante 10 días con aumento progresivo de la diuresis y disminución de la urea y creatinina a valores normales a los 2 meses.

DISCUSION

Una paciente previamente sana, en pleno estado de salud, que comienza en forma aguda con un síndrome hemorrágico caracterizado por plaquetopenia severa, coagulopatía con descenso de Fg, FV, FVII, FVIII

TABLA 1
Alteraciones de la coagulación observadas en el laboratorio

PRUEBA (VN)	19/04/01	20/04/01	21/04/01	22/04/01	23/04/01	24/04/01	25/04/01	09/05/01
Hematocrito (37-47%)	17%	19.3%	22.5%	21.4%	24.6%	31%	28%	28%
Plaquetas x 10 ³ (150-400 x10 ³ mm ³)	27.7	45.5	114.3	142.3	154.6	207.7	233.9	497.0
TP (70-100%)	28%	44%	71%	85%	85%	80%	83%	83%
KPTT (22-36")	56"	46"	30"	29"	29"	28"	28"	29"
Fg (200-450 mg/dl)	30mg/dl	70mg/dl	62mg/dl	120mg/dl	170mg/dl	218mg/dl	281 mg/dl	
PDF (< 10 µg/ml)	>160µg/ml		>160 µg/ml	>160 µg/ml	>160 µg/ml			
FV (70-120 %)	32%		74%	83%	88%			
FVIII (50-150 %)	99%		156%					
FVII (70-120 %)	70%		80%	92%	97%			
FXIII (68-138%)	13%							
Dímero D (< 0.5 µg/ml)	> 8 µg/ml		> 8 µg/ml					
LDH (120-240 UI/L)	5379	2607	2160	1676	1348	1227	1108	400
Urea (20-50 mg/dl)	376		254	208	248	214	144	121
Creatinina (0.5-1.2 mg/dl)	12.1		9.2	7.5	10.8	9.2	6.2	2.9
TRATAMIENTO								
Crioprecipitados	13 U	13 U	5 U					
PFC	5 U							
Globulos Rojos	3 U	3 U	2 U		2 U			
Plaquetas	5 U							
Aprotinina		3.000.000						

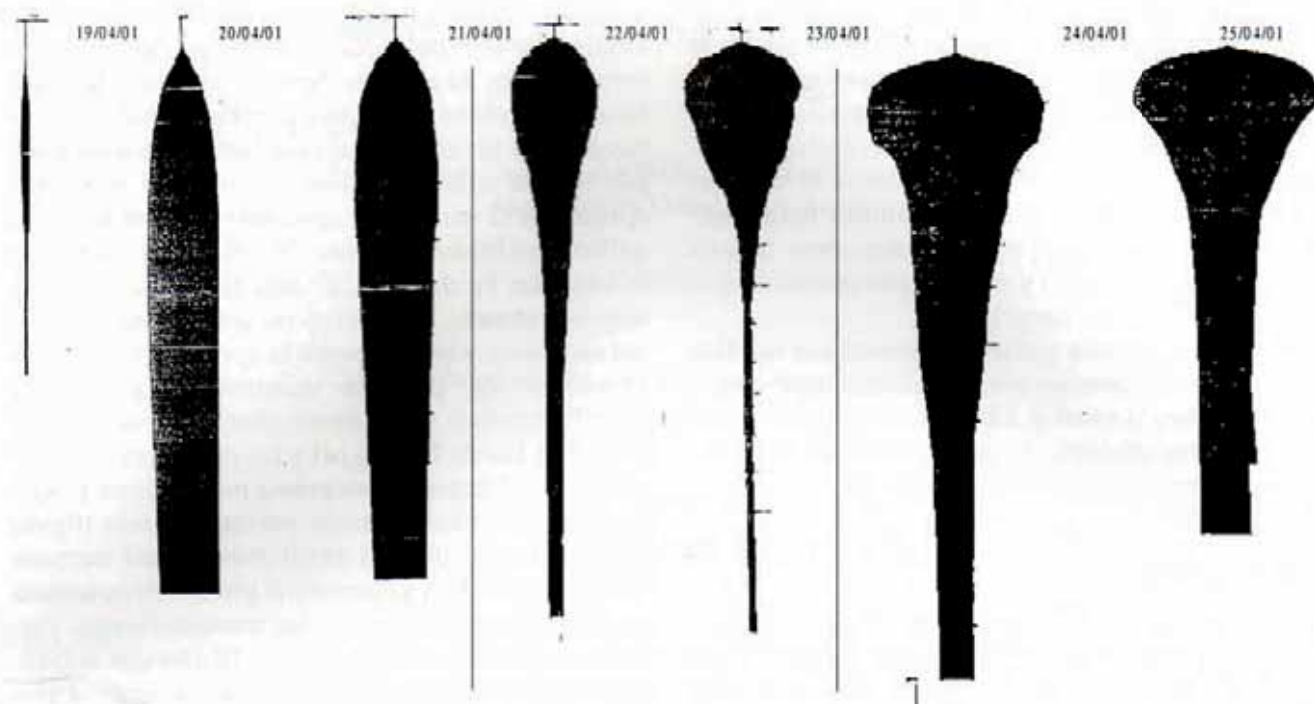


Figura 1: Registros de Tromboelastograma desde el ingreso: Se observa la falta de formación del coágulo en el primero (19/04/01) y la persistencia del "patrón fibrinolítico" (que expresa alteraciones funcionales del fibrinógeno y del factor XIII).

y FXIII, aumento de PDF, DD, LDH elevada e insuficiencia renal aguda oligoanúrica propone una serie de diagnósticos diferenciales. El primero a considerar es una microangiopatía trombótica, Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT), ya que suele presentarse en pacientes previamente sanos, relativamente jóvenes y en ausencia de otras causas posibles. La paciente presentaba fiebre, anemia con LDH elevada, prueba de Coombs negativa y algunos esquistocitos en sangre periférica, trombocitopenia e insuficiencia renal, pero la coagulopatía con activación importante de la coagulación y consumo no se corresponde con PTT³. Además, la punción biopsia renal mostró una necrosis tubular aguda con glomerulitis proliferativa mesangial. Otra coagulopatía compleja, aguda y grave es la que acompaña a la Leucemia Promielocítica (M3) pero la leucocitosis neutrófila sin presencia de formas inmaduras descartó el cuadro. Otro diagnóstico diferencial fue la coagulopatía por consumo secundaria a sepsis o endotoxemia, pero la paciente no presentaba evidencias clínicas de sepsis. El hecho de haber estado en un medio epidémico, con una relación temporal significativa y la rápida instalación del cuadro hemorrágico agudo compatible, planteó la posibilidad de que el contacto con veneno de Lonomia fuese la causa de la coagulopatía, a pesar de no tener evidencias de lesión cutánea. A su ingreso el estudio de coagu-

lación mostraba un consumo de factores con marcada actividad fibrinolítica, si bien la activación y consumo de los factores inducido por las endoproteasas de la Lonomia en forma directa o vía trombinica, es indistinguible del generado por otras coagulopatías. La severa actividad fibrinolítica en el inicio, no superable con el aporte de crioprecipitados, hizo necesaria la administración de antifibrinolíticos, observándose una rápida normalización del KPTT y del dosaje de Fg. Esto reforzó la hipótesis diagnóstica, ya que la mayoría de las toxinas del veneno son serinoproteasas. En la evolución, el patrón tromboelastográfico de fibrinólisis sostenida aún después de varios días de haber normalizado el resto de los estudios de la hemostasia, pone en evidencia un mecanismo de acción particular. Asumimos que el efecto de la toxina prolongado sobre el factor XIII⁴, contribuyó a mantener esta patente hiperfibrinolítica, claramente evidenciada en presencia de niveles de Fg normal. De todos modos, no fue posible aislar el veneno ya que éste tiene un clearance muy acelerado y desaparece rápidamente de sangre periférica.

Se reconocen varias especies de Lonomia y dos de ellas tienen importancia médica por la gravedad de los accidentes que producen. La Lonomia *achelous* se distribuye en toda la región Guyano-Amazónica y su veneno ha sido ampliamente estudiado en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. La

Lonomia *obliqua* se encuentra principalmente en los estados de Santa Catarina y Rio Grande do Sul en Brasil, en Paraguay y en la provincia de Misiones en Argentina. En el Instituto Butantan de San Pablo, Brasil se encuentra disponible la antitoxina para ambas especies.

El cuadro clínico por envenenamiento puede ir desde una reacción alérgica leve o un síndrome febril, hasta una hemorragia grave con riesgo de vida. La lesión en piel es muchas veces independiente de la gravedad del cuadro general y de presentar cuadros hemorrágicos graves, pueden presentarse sin puerta de entrada evidente o con una dermatitis leve y eritema local. A pesar de la similitud entre ambas especies, el cuadro clínico no es completamente similar ya que la Lonomia *obliqua* produce también insuficiencia renal y sus venenos son toxicológicamente diferentes^{1,3}.

El síndrome hemorrágico producido por Lonomia *achelous* se caracteriza por descenso de Fg, Factor XIII, Factor V, plasminógeno, aumento de PDF y niveles de plaquetas dentro de límites normales, en casos severos se puede ver una caída del tiempo de protrombina y una generación acelerada de trombina⁵. Los estudios realizados *in vitro* sugieren que esto se debería a activación del sistema fibrinolítico, a proteólisis del Factor XIII y actividad procoagulante que quedaría enmascarada por la proteólisis del F XIII⁶. También se demostró la presencia de enzimas con actividad de urokinasa, kaliceina y Factor X-símil. El cuadro clínico es similar al que se

produce en pacientes con déficit congénito de FXIII. El FXIII es una transglutaminasa que cataiza uno de los pasos finales en la cascada de la coagulación, es esencial para la homeostasis normal y también es importante en el sistema fibrinolítico. Es un tetrámero formado por dos subunidades A, en las que reside la actividad de transglutaminasa y dos subunidades B. Se encuentra en el plasma, en las plaquetas y en la placenta. Los coágulos formados en pacientes deficientes de FXIII son débiles y friables debido a la inestabilidad de los puentes de la fibrina recientemente formada. La clínica se caracteriza por sangrado de mucosas y heridas superficiales, el sangrado intraabdominal o intracraneal suele ser una complicación común y muchas veces fatal. Desde el punto de vista fisiopatológico, en el caso del contacto con Lonomia, la disminución del F XIII sería el resultado del clivaje de las moléculas de FXIII con pérdida de la actividad transglutaminasa agravado por los bajos niveles de Fg y plasminógeno⁷, siendo un hallazgo constante en estos casos la disminución de la subunidad A y B del factor XIII⁸.

Dos activadores de la protrombina han sido aislados de la hemolinfa de la Lonomia *achelous*: uno similar FXa y otro con efecto directo sobre la protrombina que sería similar a los hallados en los venenos de algunas víboras, como B atrox y D typus entre otras⁵. Las características principales de ambos venenos se describen en la tabla 2.

Los cuadros por envenenamiento con Lonomia *obliqua* son más frecuentes en el sur de Brasil, los

TABLA 2
Característica de los venenos según la clase de Lonomia

Lonomia <i>achelous</i>	Lonomia <i>obliqua</i>
1. Dos activadores diferentes de protrombina: Uno capaz de activarla directamente, independientemente del complejo protrombinasa y el otro es estimulado por el factor V, calcio y fosfolípidos ^{11,5} .	1. Un activador de factor X ¹³
2. Dos isoenzimas (achelasa I y II) con fuerte actividad fibrinolítica que producen rápida pérdida de la cadena • del Fg, cuya secuencia aminoácida ha sido determinada. ^{7,13}	2. Una serinoproteasa activadora de la protrombina dependiente de calcio (Lopap) ³ . La secuencia de aminoácidos purificada de esta proteína no mostró similitud con ningún otro activador conocido de la protrombina. ⁷
3. Una serino proteasa (Lonomin V) que produce inactivación del Factor XIII por clivaje de la subunidad A. ¹⁴	3. El LOCRE (L obliqua caterpillar bristle extract) ha inducido activación del sistema fibrinolítico y disminución de los niveles del factor XIII ⁴
4. Un factor activador de Factor V, termoestable, con actividad máxima a pH ácido (sería una serino o cisteino-proteasa) ^{6,7}	
5. Un inactivador de Factor V termolábil, con actividad máxima a pH básico (sería probablemente una metalo-proteasa). ⁶	
6. Un activador del plasminógeno. ⁶	
7. Una proteína con actividad Factor Xa-like. ⁶	
8. Una proteína con actividad plasmina-like. ⁶	

pacientes presentan equimosis, hematomas, hematuria, hemorragia pulmonar, abdominal y cerebral. A pesar de ser similar al que se presenta con la *Lonomia achelous*, los resultados de laboratorio sugieren una interpretación diferente. El principal mecanismo de sangrado sería la formación de trombina con el consiguiente descenso de Fg⁹. El activador de la protrombina aislado del veneno de la *Lonomia oblicua* es una serino proteasa dependiente de Ca⁺⁺ que puede convertir directamente la protrombina en trombina con un mecanismo de acción similar al FXa, formando fragmentos de protrombina independientemente del complejo protrombinasa¹⁰. La secuencia aminoacídica purificada de esta proteína llamada Lopap (*Lonomia Oblicua Activator Protease*) no mostró similitud con con ningún otro activador de la protrombina conocido¹¹. También se produce una activación directa de la lisis de la fibrina que contribuye al cuadro hemorrágico. El recuento plaquetario desciende aproximadamente un 40% y la agregación plaquetaria inducida por colágeno está prácticamente abolida, lo que podría explicarse por la formación intravascular de trombina. El análisis histológico realizado en animales en los que se inyectó experimentalmente Lopap reveló alteraciones renales con áreas necróticas y hemorrágicas, y además produjo coagulación intravascular y trombosis en vasos post-capilares que contribuyeron al daño orgánico¹². Estas alteraciones podrían explicar la insuficiencia renal que presentan los pacientes que sufren envenenamiento por *Lonomia oblicua*¹⁰.

El tratamiento de las complicaciones secundarias al veneno de la *Lonomia* requiere:

1) Manejar las alteraciones de la hemostasia y sus eventuales complicaciones, para mantener con vida al paciente y 2) Administrar la anti-toxina específica, en caso de tenerla disponible, para frenar el proceso. En nuestro caso, lejos de la zona endémica, en un hospital general iniciamos el soporte y el manejo de la coagulopatía en forma inmediata y de insuficiencia renal con hemodiálisis. Si bien carecemos de experiencia personal en la obtención, el suministro y la evolución de los afectados con la anti-toxina, la paciente presentó una evolución lenta pero favorable sin requerirla. Fue evidente que el aporte de hemoderivados no podía superar el efecto del veneno y como está escrito en la casuística se hizo imprescindible el empleo de antifibrinolíticos. La elección de aprotinina obedeció más a la experiencia que tenemos en nuestra institución que a una indicación específica de la droga, aunque consideramos que la aprotinina tiene, por lo menos desde la teoría, un espectro anti-proteasa adecuado para el manejo de esta coagulopatía.

CONCLUSIÓN

No hay datos estadísticos de accidentes por contacto con *Lonomia* en nuestro territorio. Por sus características es posible que se resuelvan en el lugar, considerándose población de riesgo a los trabajadores de la selva, de los parques nacionales y los que viven en zonas aledañas.

La gravedad del episodio agudo y su reversibilidad sin secuelas hacen necesaria la difusión de estos eventos para tomar una actitud activa frente a casos similares. La experiencia no es suficiente en nuestro medio para establecer si el manejo farmacológico y hemoterapéutico del cuadro hemostático tiene o no ventajas sobre la administración de la antitoxina específica.

AGRADECIMIENTO

Al laboratorio de Hemostasia y al servicio de Hematología del Hospital Churrucá por haber colaborado con la realización del dosaje de Factor XIII para este trabajo.

ABSTRACT

Lonomia Caterpillars are prevalent in Venezuela, Southern Brazil and Misiones, Argentina. The venom in their bristles and haemolymph has several enzymes with procoagulant activity and they can induce haemorrhage only by contact with the skin; in some cases without evident lesions. The poisoning with *Lonomia Oblicua* is also characterized by renal impairment but the etiology is not clarified.

We present a 52 years old patient, previously healthy. Five days before, she had been in a Park in Posadas (Misiones) and a few hours later presented vomits, diarrhoea, proctorrhage, haematuria, and spontaneous haematomas. The diagnosis of consumptive coagulopathy was made and she was derived to our hospital. Upon admittance, she was conscious, with skin and mucous cavities bleeding, macroscopic haematuria and oligoanuria. Haematocrit 21.5%, platelets 27.700, Prothrombin activity 28%, APTT 56", fibrinogen 30mg/dl, urea 376 mg/dl, creatinine 12 mg/dl, FV 32%, FVII 70%, FVIII 99%, FXIII 13%, FDP >160ug/ml, LDH 5.379 UI/L, and schistocytes in blood smear. The thromboelastogram showed a prolonged reaction time, a very prolonged open time 20mm with a pattern of hyperfibrinolysis. The diagnosis of renal impairment was made and haemodialysis was performed. A treatment with aprotinin was started when the coagulopathy with hyperfibrinolysis produced a severe hypofibrinogenemia (30 mg/dl). Fibrinogen raised to 120 mg/dl in 24 hours and she clinically improved. The values of fibrinogen remained stable in spite showing a fibrinolytic pattern on the laboratory assays for several days. Histological analyses of the kidney biopsy showed acute tubular necrosis with mesangial proliferative glomerulitis and interstitial mononuclear infiltration. She received haemodialytic treatment for 10 days with gradual recovery of diuresis and decrease of urea and creatinine to normal values in two months. The use of antifibrinolytic

drugs such as aprotinin has proved to be useful to stop the fibrin hydrolysis and the activation of the coagulation system, decreasing the hemorrhagic complications, especially when the anti-venom is not available.

Key words: Lonomia, coagulopathy, renal failure

BIBLIOGRAFÍA

1. Roodt, A; Salomon, O. Accidentes por Lepidopteros con especial referencia a Lonomia sp. *Medicina* 2000; 60: 964-972
2. Pesce H, Delgado A. Poisoning from Adult Moths and Caterpillars. En Buchler VV, Buckley EE (eds): *Venomous Animals and their Venoms*. Vol. III, *Venomous Invertebrates*. New York: Academic Press, 1971; 119-156.
3. Rock G. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Hematology* 2000; 109: 496-507
4. Prezoto B. C., Maffei F. H. A., Mattar L., Chudzinski-Tavassi A. M., Curi P. R. Antithrombotic effect of Lonomia obliqua caterpillar bristle extract on experimental venous thrombosis. *Brazilian Journal of Medical Biological Research*. 2002; 35: 703-712.
5. Guerrero B, Arocha -Piñango, CL. Activation of human prothrombin by the venom of Lonomia Achelous (Cramer) Caterpillars. *Thrombosis Research* 1992; 66: 169-177
6. Lopez M, Arocha-Piñango C. The Action of Lonomia achelous Caterpillars Venom on Human Factor V. *Thrombosis Research* 2000; 98: 103-110.
7. Guerrero BA, Arocha-Pinango CL, Gil San Juan A. Degradation of human factor XIII by Lonomin V, a purified fraction of Lonomia achelous caterpillar venom. *Thrombosis Research* 1997; 87: 171-181
8. Guerrero BA, Arocha-Pinango CL, Gil San Juan A. Lonomia achelous caterpillar Venom (LACV) selectively inactivates blood clotting factor XIII. *Thrombosis Research* 1997; 87: 83-93
9. Chudzinski-Tavassi AM, de Camargo A, Fernandez B. Lonomia obliqua and hemorrhagic syndrome. *Lancet* 1999; 354: 1304
10. Reis C, Farsky S, Fernandez B, y col. In vivo characterization of Lopap, a prothrombin activator serine protease from the Lonomia Obliqua caterpillar venom. *Thrombosis Research*. 2001; 102: 437-443
11. Reis C, Portaro F, Andrade S. A Prothrombin Activator Serine Protease from the Lonomia obliqua Caterpillar Venom (Lopap) Biochemical Characterization. *Thrombosis Research*. 2001; 102: 427-436
12. Reis CV, Kelen EM, Farsky S, y col.. A Ca⁺⁺ activated serine protease (LOPAP) could be responsible for the hemorrhagic syndrome caused by the caterpillar Lonomia Obliqua. *Lancet* 1999; 353: 1942
13. Donato J, Ronilson A, Hyslop S. Lonomia obliqua Caterpillar Spicules Trigger Human Blood Coagulation via Activation of Factor X and Prothrombin. *Thromb Haemost* 1998; 79: 539-42
14. Guerrero B, Perales J, Arocha-Piñango. Effect on Platelet FXIII and Partial Characterization of Lonomin V, a Proteolytic Enzyme from Lonomia Achelous Caterpillars. *Thrombosis Research*. 1999; 93: 243-252