



Carta al Director

No todas las tormentas de citoquinas son por COVID-19: Síndrome hemofagocítico con afectación renal, secundario a linfoma extranasal y virus de Epstein-Barr. A propósito de un caso durante la pandemia

Not all cytokin storms are due to COVID-19: Hemophagotic syndrome with renal involvement secondary to extranasal lymphoma and Epstein-Barr virus. A case report during the pandemic

Sr. Director:

El síndrome hemofagocítico (SH) o linfocitosis hemofagocítica es una entidad infrecuente caracterizada por una hiperactiva e ineficiente respuesta inmunitaria a la presentación antigénica. Se origina por la incapacidad inherente (primaria) o adquirida (secundaria) de los linfocitos T citotóxicos y las células natural killer (NK), para llevar a cabo la lisis celular¹⁻⁴. Esta desregulación inmune da lugar a una marcada proliferación de histiocitos y linfocitos que invaden distintos órganos (bazo, hígado, ganglios linfáticos, entre otros), generándose una sobreproducción de citoquinas con el consiguiente síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), disfunción multiorgánica, e incluso, muerte⁵. Se postula que COVID-19 posee mecanismos patogénicos similares al SH⁶, por lo que esta última entidad se encuentra dentro de su diagnóstico diferencial. El fracaso renal agudo es una manifestación frecuente asociada a la afectación multisistémica de este síndrome, relacionándose con un peor pronóstico⁷. Dada la coincidencia en el tiempo del diagnóstico de este caso y el pico del brote de SARS-CoV-2 en nuestra comunidad, creemos que es relevante su discusión.

Varón de 51 años con función renal normal y antecedentes de hipertensión arterial, que acude a urgencias por fiebre intermitente y pérdida de peso de tres semanas de evolución que asocia ictericia y coluria los días previos a su ingreso hospitalario. Al examen físico presenta ictericia cutánea y conjuntival. Analíticamente destaca una creatinina sérica de 3,4 mg/dL (filtrado glomerular estimado (eGFR) por CKD-EPI 19,8 mL/min/1,73 m²), sodio plasmático de 126 mEq/L, osmolalidad plasmática 271 mOsm/kg, pancitopenia (leucocitos 1.000 U/L,

Hb 9,62 g/dL y plaquetas 50.900 U/L), triglicéridos 689 mg/dL, ferritina 33.511 ng/mL, AST 218 U/L, ALT 113 U/L, LDH 1.751 U/L, GGT 223 U/L, FA 962 U/L, bilirrubina total 9,29 mg/dL (bilirrubina directa 9,21 mg/dL) y fibrinógeno 139 mgr/dL. A nivel urinario, presenta microhematuria con 25 hematíes (5-10 por campo), fracción de excreción de sodio 2,7% y proteinuria 1,48 g/24 h. El estudio de PCR SARS-CoV-2 es negativo y la serología bacteriana, autoinmunidad y frotis sanguíneo son anodinos. Sin embargo, en el aspirado de médula ósea (MO), se objetiva la presencia de hemofagocitos. Además, la biopsia de MO muestra signos compatibles con infiltración por linfoma no Hodgkin T y la carga viral sanguínea de virus Epstein-Barr es de 644.558 copias, siendo también positivo su cultivo a nivel de MO (454.386 copias). La TAC abdominal muestra hepatoesplenomegalia, adenopatías mediastínicas, retroperitoneales, ilíacas, e inguinales. Según la puntuación del HScore⁸, la probabilidad de SH fue mayor del 99%. Se realiza biopsia ganglionar demostrándose la presencia de linfoma NK/T extranasal. Se inicia tratamiento específico con ajuste de sueroterapia, dos dosis de rituximab, tres dosis de gammaglobulina y dos dosis de etopósido y, desde el punto de vista nefrológico, el paciente presenta mejoría de la función renal de forma progresiva, alcanzando, a los 20 días de nuestra primera valoración, una creatinina sérica de 1 mg/dL (eGFR CKD-EPI 86,8 mL/min/1,73 m²) y una proteinuria 1,1 g/24 h.

El síndrome hemofagocítico está caracterizado por una respuesta agresiva, pero ineficaz, ante una noxa. Su importancia durante la pandemia actual, radica en que es una entidad con una elevada mortalidad que precisa de una alta sospecha diagnóstica, dada su similitud con la forma severa de infección por SARS-CoV-2 y el SIRS secundario a sepsis, trauma

Tabla 1 – Comparación entre el síndrome hemofagocítico (SH) y COVID-19 (adaptado de Valga et al.)

Características	SH	COVID-19
Anemia	Frecuente	Frecuente
Plaquetopenia	+	+
Haptoglobina	Normal o disminuido	Desconocido
LDH	Elevado	¿Alto?
Ferritina	Sí	Sí
Hipertransaminasemia	Sí	Sí
Esquistocitos	No	Desconocido
Dímero-D	Alto	Alto
Fibrinógeno	Bajo	Alto
Test de la coagulación	Alterados	Alterados
Anticuerpos Antifosfolípidos	Raro	Raro
Principales citoquinas implicadas	Interferón-gamma TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18	IL-6, IL-1beta, IL-2, IL-17, IL-8, TNF-alfa, IL-7, GCSF, interferón-gamma
Histología	Histiocitos con hemofagocitosis	Daño endotelial Microtrombos Hemofagocitosis (descrito)
Alteración del complemento	Algunas veces	Sí
Afectación sistémica	Sí	Sí
Terapia	Etopósido Esteroides Inmunoglobulina Ciclosporina A Anticuerpos Anti-TNF TMO	¿Anticoagulante (heparina)? ¿Antivirales? ¿Esteroides? ¿Tocilizumab? ¿Eculizumab?

TMO, trasplante de médula ósea. GCSF, factor estimulador de colonias de granulocitos.

o procesos autoinmunes/autoinflamatorios^{6,9}. La afectación renal de este síndrome puede manifestarse como fracaso renal agudo (siendo ésta la forma más frecuente de presentación), glomerulopatía¹⁰, o como microangiopatía trombótica (MAT)¹¹. La presencia de fracaso renal agudo presenta una incidencia variable desde el 8 hasta el 62%, según distintas series⁷. Aulagnon et al.⁷ objetivaron que hasta un 78% de los casos presentaron una causa multifactorial, siendo las más frecuentes la necrosis tubular aguda, hipoperfusión, uso de nefrotóxicos y síndrome de lisis tumoral. Un 86% presentó fracaso renal agudo grado AKIN ≥ 2 , y un 59% precisó terapia renal sustitutiva. Existen casos reportados en trasplantados renales, generalmente asociados a un cuadro vírico desencadenante, como sucede en este caso^{12,13}. El fracaso renal agudo que presentó el paciente fue probablemente secundario a necrosis tubular aguda en el contexto de hipoperfusión renal e hiperbilirrubinemia con recuperación renal progresiva. La proteinuria puede estar presente, inclusive en rango nefrótico, tal como describen Thauat et al.¹⁰ En este reporte de casos, las glomerulopatías implicadas fueron: cambios mínimos, glomeruloesclerosis focal y segmentaria y MAT. En nuestro caso no se realizó biopsia renal por el alto riesgo hemorrágico asociado, lo cual constituye un inconveniente habitual en este tipo de patología⁷.

En resumen, el SH constituye una entidad rara que precisa de una alta sospecha clínica para su diagnóstico. Sin embargo, al compartir características clínicas con la infección por SARS-CoV-2, creemos que hay que tenerlo presente dentro del diagnóstico diferencial (tabla 1)^{6,11,14}. Como nefrólogos debemos de tener en cuenta que la afectación renal es habitual y se asocia a mal pronóstico. La

posibilidad de biopsia renal se puede plantear, valorando riesgo/beneficio.

Financiación

Los autores no recibieron apoyo financiero para la investigación, autoría, y / o publicación de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Pediatr*. 2013 Nov;163:1253–9, doi: 10.1016/j.jpeds.2013.06.053. Epub 2013 Aug 15 PMID: 23953723.
- Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes—an update. *Blood Rev*. 2014 Jul;28:135–42, doi: 10.1016/j.blre.2014.03.002. Epub 2014 Mar 22 PMID: 24792320.
- Brisse E, Wouters CH, Matthys P. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): A heterogeneous spectrum of cytokine-driven immune disorders. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015 Jun;26:263–80, doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.10.001. Epub 2014 Oct 28 PMID: 25466631.
- Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood*. 2015 May 7;125:2908–14, doi: 10.1182/blood-2015-01-551622. Epub 2015 Mar 10 PMID: 25758828.
- Filippone EJ, Farber JL. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update for nephrologists. *Int Urol Nephrol*. 2016;48:1291–304.

6. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. HLH Across Speciality Collaboration UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033–4, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16 PMID: 32192578; PMCID: PMC7270045.
 7. Aulagnon F, Lapidus N, Canet E, Galicier L, Boutboul D, Peraldi MN, et al. Acute kidney injury in adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Kidney Dis*. 2015 Jun;65:851–9, doi: 10.1053/j.ajkd.2014.10.012. Epub 2014 Nov 4 PMID: 25480521.
 8. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Sep;66:2613–20, <http://dx.doi.org/10.1002/art.38690>. PMID: 24782338.
 9. Fujiwara F, Hibi S, Imashuku S. Hypercytokinemia in hemophagocytic syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1993 Feb;15:92–8, <http://dx.doi.org/10.1097/00043426-199302000-00012>. PMID: 8447564.
 10. Thauinat O, Delahousse M, Fakhouri F, Martinez F, Stephan JL, Noël LH, et al. Nephrotic syndrome associated with hemophagocytic syndrome. *Kidney Int*. 2006 May;69:1892–8, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000352>. PMID: 16557222.
 11. Esmaili H, Mostafidi E, Mehramuz B, Ardalan M, Mohajel-Shoja M. An update on renal involvement in hemophagocytic syndrome (macrophage activation syndrome). *J Nephropathol*. 2016 Jan;5:8–14, doi: 10.15171/jnp.2016.02. Epub 2015 Jul 15 PMID: 27047804; PMCID: PMC4790190.
 12. Bea Granell S, Beneyto Castillo I, Ramos Escorihuela D, Sánchez Plumed J, Sánchez Pérez P, Hernández-Jaras J, et al. Síndrome hemofagocítico reactivo a infección por CMV en paciente trasplantado renal [Cytomegalovirus-associated haemophagocytic syndrome in a kidney transplant patient]. *Nefrologia*. 2011;31:236–8, doi: 10.3265/Nefrologia.pre2010.Nov.10639. PMID: 21461026.
 13. Tavera M, Petroni J, León L, Minue E, Casadei D. Reactive haemophagocytic syndrome associated with parvovirus B19 in a kidney-pancreas transplant patient. *Nefrologia*. 2012;32:125–6. English, Spanish. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.Oct.11179. PMID: 22294016.
 14. Valga F, Vega-Díaz N, Macia M, Monzón T, Rodríguez-Perez JC. Targeting complement in severe Coronavirus disease 2019 to address microthrombosis. *Clin Kidney J*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfaa095>.
- Adonay Santana Quintana*, Francisco Valga, Nicanor Vega Díaz, Juan Manuel Fernández, Juan Carlos Quevedo Reina, Marian Rincón Tirado, Sara Aladro Escribano y José Carlos Rodríguez Pérez
- Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas, Canarias, España
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: adocsq@hotmail.com
(A. Santana Quintana).
- 0211-6995/© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.07.004>