











Caso clínico

Linfocitosis hemofagocítica secundaria a histoplasmosis diseminada en un paciente trasplantado de riñón con lupus eritematoso sistémico

Lina María Monroy López ¹, Isaura Polo Gómez  ¹, Mary Laura Ramos Rincón ², Carlos Alberto Martínez Castilla ², Juan Carlos Rodríguez Gómez ¹, Andrea Victoria Rubio Gómez ¹ y Álvaro José Viñas Granadillo ³

¹Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia

²Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia

³Organización Clínica General del Norte, Barranquilla, Colombia

Cómo citar: Monroy López LM, Polo Gómez I, Ramos Rincón ML, Martínez Castilla CA, Rodríguez Gómez JC, Rubio Gómez AV, *et al.* Linfocitosis hemofagocítica secundaria a histoplasmosis diseminada en un paciente trasplantado de riñón con lupus eritematoso sistémico. Rev. Colomb. Nefrol. 2025; 13(1), e997. <https://doi.org/10.22265/acnef.13.1.997>

Recibido:

31/Mar/2025

Aceptado:

01/Ago/2025

Publicado:

28/May/2026

Resumen

Contexto: la linfocitosis hemofagocítica (LHH) es un síndrome hiperinflamatorio poco frecuente y potencialmente mortal, especialmente en pacientes inmunosuprimidos, como los trasplantados renales.

Objetivo: describir un caso de LHH secundaria a histoplasmosis diseminada en un paciente trasplantado de riñón con lupus eritematoso sistémico.

Palabras clave: linfocitosis hemofagocítica, lupus eritematoso sistémico, histoplasma capsulatum, histoplasmosis, trasplante de riñón.

✉ **Correspondencia:** Isaura Polo Gómez, Calle 76 # 42-78, Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia. Correo-e: isapolo1998@gmail.com



Presentación del caso: se presenta el caso de un paciente masculino de 31 años con antecedentes de lupus eritematoso sistémico y trasplante renal, quien ingresó por síndrome febril persistente y pancitopenia. Se realizaron estudios clínicos, microbiológicos y de médula ósea.

Discusión y conclusiones: el paciente cumplió criterios de diagnóstico para LHH, con hallazgos de hemofagocitosis e infección por *Histoplasma capsulatum*. Se inició tratamiento con anfotericina B liposomal, seguida de isavuconazol, con evolución clínica favorable y recuperación hematológica.

Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to disseminated histoplasmosis in a renal transplant patient with systemic lupus erythematosus

Abstract

Background: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare and life-threatening hyperinflammatory syndrome, particularly in immunosuppressed patients such as renal transplant recipients.

Objective: To describe a case of HLH secondary to disseminated histoplasmosis in a patient with systemic lupus erythematosus and kidney transplantation.

Case presentation: We report the case of a 31-year-old male with systemic lupus erythematosus and renal transplantation who presented with persistent fever and pancytopenia. Clinical, microbiological, and bone marrow studies were performed.

Discussion and conclusion: The patient met diagnostic criteria for HLH, with evidence of hemophagocytosis and infection by *Histoplasma capsulatum*. Treatment with liposomal amphotericin B followed by isavuconazole led to favorable clinical and hematological recovery.

Keywords: Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Systemic lupus erythematosus, *Histoplasma capsulatum*, Histoplasmosis, Kidney transplantation.

Introducción

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH), también conocida como síndrome hemofagocítico, fue descrita por primera vez en 1939 por Scott y Robb-Smith. Es considerada un síndrome caracterizado por una respuesta inmune descontrolada que conduce a un estado de hiperinflamación [1]. Debido a que está infradiagnosticada, su incidencia no se estima con precisión [1]. Etiológicamente se distinguen dos tipos: el primario, que puede estar asociado a alteraciones genéticas transmisibles en forma autosómica recesiva, las cuales afectan la función de los linfocitos T y las células NK, con una alta mortalidad y predominante en la población pediátrica, especialmente en lactantes [1]; así mismo, está asociado a inmunodeficiencias (síndrome de Chediak-Higashi, síndrome de Griscelli y síndrome de Hermansky-Pudlak) y enfermedad linfoproliferativa asociada al cromosoma X [1]. La forma secundaria o adquirida, con una menor mortalidad y presentación predominante en adolescentes y adultos, se

caracteriza por ser desencadenada por infecciones, enfermedades autoinmunes, estado de inmunosupresión o neoplasias [1, 2].

La base fisiopatológica de este grupo de patologías radica en una reacción inmune anormal, caracterizada por una activación celular exagerada, pero ineficaz para eliminar el antígeno, lo que resulta en la proliferación de naturaleza no maligna de los linfocitos T y macrófagos, con un consecuente estado de inflamación sistémica [1, 2]. La hemofagocitosis es el marcador histológico de la enfermedad, producto de la fagocitosis de las células sanguíneas por los macrófagos en ganglios, hígado, bazo y médula ósea [1]. Los datos clínicos más frecuentes son la fiebre con una duración de más de siete días, sin respuesta al uso de antibióticos; también, la hepatoesplenomegalia y citopenias, aunque también puede haber ictericia, exantema, linfadenopatía o compromiso neurológico, entre otros. El diagnóstico se basa en cumplir cinco de los ocho criterios publicados en 2004 (tabla 1), y su tratamiento está dirigido a la causa [2].

Tabla 1. Criterios de diagnóstico para LHH (2004)

N.º	Criterio	Valor o dato de referencia
1	Fiebre	>7 días
2	Esplenomegalia	≥ 3 cm
3	Bicitopenia: Hemoglobina Plaquetas Neutrófilos	<9 gr/dL <100.000/mm ³ <1.000/mm ³
4	Hipertrigliceridemia y/o Hipofibrinogenemia	>265 mg/d <150 mg/dL
5	Ferritina	>500 ug/l
6	sCD25	≥ 2.400 UI/ml
7	Actividad NK	Descenso o ausencia
8	Hemofagocitosis	En ganglio, médula ósea o LCR

Nota. El diagnóstico de la LHH se establece al cumplir cinco de los ocho criterios. sCD25: receptor soluble de interleukina 2; NK: *natural killer*; LCR: líquido cefalorraquídeo.

Fuente: elaboración propia.

La histoplasmosis es una infección fúngica causada por el *Histoplasma capsulatum*. En los pacientes trasplantados, la forma diseminada se presenta con mayor frecuencia durante el primer año, debido a la inmunosupresión medicamentosa [3]. En Colombia, la incidencia es aproximadamente del 1,1 %, con mortalidad hasta del 80 % cuando no se inicia el tratamiento oportuno [3].

A continuación, presentamos el caso de un hombre con lupus eritematoso sistémico (LES) y trasplante renal que cursa con síndrome febril persistente asociado a pancitopenia, a quien se le diagnosticó este síndrome secundario a infección diseminada por *Histoplasma capsulatum*, con favorable respuesta al tratamiento antifúngico.

Presentación del caso

Se trata de un paciente masculino de 31 años, con antecedentes de hipertensión arterial y LES, con compromiso renal (glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II) que progresó a enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 5 con requerimiento de trasplante renal en dos ocasiones, debido al rechazo e inicio de la terapia inmunosupresora (micofenolato, tacrolimus, prednisolona).

El paciente consultó al servicio de urgencias, con fiebre de siete días de evolución, cuantificada hasta en 39,5 °C, cuyo estado se encontraba asociado a artralgias, lumbalgia bilateral, malestar general y cefalea holocraneana. Al ingreso, tenía los signos vitales dentro del rango normal, sin alteraciones al examen físico. Se ingresó en contexto de fiebre en paciente con LES, de forma que se realizaron paraclínicos, que permitieron destacar leucopenia y trombocitopenia leves, así como alteración de la función renal y elevación de proteína C reactiva (PCR), con niveles de complemento normales, Anti-DNA negativo y cultivos negativos (tabla 2). Se consideró un brote lúpico severo con compromiso renal y hematológico, debido a un cálculo de SLEDAI 2K de 14 puntos, iniciando corticoterapia por cinco días, con desaparición de la fiebre y normalización de las líneas celulares, para dar así egreso hospitalario.

Tabla 2. Reporte de laboratorios

Parámetro y unidades	Día 1 Ingreso	Día 5 Egreso	Reingreso	Día 8	Día 12	Día 15	Valor de referencia
Hemograma:							
Leucocitos (mm ³)	4.600	5.840	6.120	3.140	2.250	1.370	5.000-10.000
Neutrófilos (%)	75	77	88.9	10.2	9.4	7.6	50-65
Linfocitos (%)	20.8	14.3	6.7	90.000	59.000	16.000	25-35
Hb (gr/dl)	12.4	11.4	11.8				12.6-16
HCM (pg)	27.9	27.5	27.7				27-33
VCM (fl)	79.7	82.1	81				80-100
HTO (%)	35.4	34	34.5				39-50
Eritrocitos (mm ³)	4.140	4.440	4.260				4-5.4
Plaquetas (mm ³)	99.000	108.000	128.000				150.000-450.000
Función renal:							
Creatinina (mg/dl)	2.6	2.2	2.65				0.6-1.17
BUN (mg/dl)	28.3	36.4	39.0				6-20

Tabla 2. Reporte de laboratorios

Parámetro y unidades	Día 1 Ingreso	Día 5 Egreso	Reingreso	Día 8	Día 12	Día 15	Valor de referencia
Ionograma:							
Sodio (mmol/L)	136		134.4				136-145
Potasio (mmol/L)	5.4		4.24				3.5-5
Cloro (mmol/L)	98		96.7				98-107
PCR (mg/dl)	5.8		3.06		8.06	1.9	0-0.5
Procalcitonina (ng/dl)					0.61		0-2
VSG (mm/h)					42		0-20
C3 (mg/dl)	146						90-180
C4 (mg/dl)	36.5						10-40
Anti-DNA	Negativo						
Hemocultivo	Negativo		Negativo			Negativo	
Urocultivo	Negativo		Negativo			Negativo	
Panel respiratorio viral			Negativo				
Perfil infeccioso (VEB, CMV, VIH, HC, HB, Sars-cov2, HTLV I y II)			Negativo				
Galactomanano						2.32	
Cryptococcus						Negativo	
neoformans Ag						Negativo	
BK						Negativo	
MCTBC en esputo							
Ferritina (mg/10ml)	335			12.097		100.000	30-400
Fibrinógeno (mg/dl)						184.1	180-350
Triglicéridos (mg/dl)						470	<150
Bilirrubina total				0.4			0-1.4
Fosfatasa alcalina U/L				356			40-130
ALT U/L				41.9			0-41
AST U/L				34.4			0-40
LDH U/L				501			135-225
Coombs directo				Negativo			

Nota. Hb: hemoglobina; HCM: hemoglobina corpuscular media; VCM: volumen corpuscular medio; HTO: hematocrito; BUN: nitrógeno ureico en sangre; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; VEB: virus del Epstein Barr; CMV: citomegalovirus; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; HC: hepatitis C; HB: hepatitis B; HTLV I y II: virus linfotrópico T humano tipo I y II; BK: baciloscopia; MCTBC: *Mycobacterium tuberculosis*; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; LDH: lactato deshidrogenasa.

Fuente: elaboración propia a partir de datos de la historia clínica.

Veinticuatro horas más tarde, el paciente reingresó por la reaparición de la fiebre, ahora en un estado taquicárdico e hipertensivo, por lo que, ante la sospecha de infección, se inició

antibioticoterapia con ertapenem de 1 gr al día, por siete días. Durante su estancia hospitalaria, cursa con descenso progresivo de todas las líneas celulares (tabla 2) y persistencia de la fiebre, por lo que se escalonó antibioticoterapia a meropenem, e, incluso, recibió cefepime y linezolid, sin mejoría. En busca de posibles focos infecciosos, se pancultivó durante varias ocasiones con reportes negativos, al igual que se realizó el panel respiratorio y perfil infeccioso (tabla 2).

Se descartaron anemia de etiología hemolítica y otras causas de pancitopenia, e, incluso, se suspendió el micofenolato y se determinaron niveles de tacrolimus en sangre, excluyendo la mielosupresion medicamentosa. El paciente presentó evolución tórpida y tuvo requerimiento de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos por un estado de *shock*, donde además recibió terapia con caspofungina, debido a un Candida Score >2,5. Ante la tomografía de tórax con un reporte del patrón nodulillar (figura 1), se realizó el test de galactomanano, con reporte positivo.



Figura 1. TAC de tórax

Nota. Se observa un corte axial de ventana pulmonar, con el patrón nodulillar que afecta ambos hemitórax.

Fuente: elaboración propia a partir de datos de la historia clínica.

Se realizó una biopsia de médula ósea, donde se observó hemofagocitosis y estructuras intracelulares compatibles con *Histoplasma capsulatum* en la tinción de Wright (figura 2). Dado

lo anterior, ante la sospecha de LHH, se completaron los criterios de diagnóstico con hipertrigliceridemia e hiperferritinemia, por lo que se confirmó el diagnóstico. Se inició el tratamiento específico con anfotericina B liposomal de 200 mg, cada veinticuatro horas, durante catorce días; luego, isavuconazol de 100 mg, cada doce horas, por doce meses. Posteriormente, al mes de su ingreso, con la recuperación de las líneas celulares y el estado clínico, el paciente logró ser dado de alta médica.

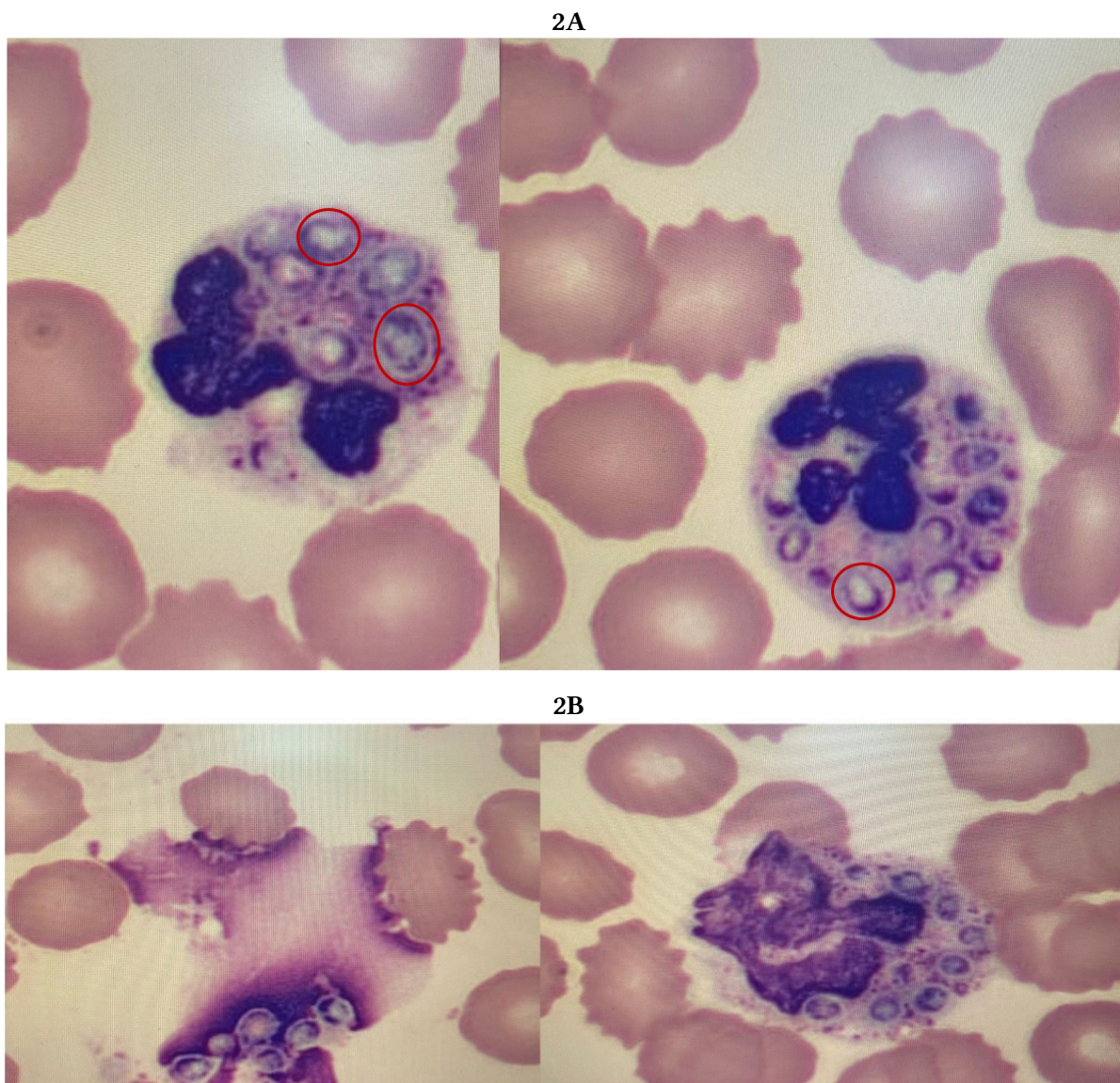


Figura 2. Tinción de Wright en frotis de médula ósea, observada a 100x

Nota. A: *Histoplasma capsulatum* (círculos rojos); B: hemofagocitosis.

Fuente: elaboración propia a partir de datos de la historia clínica.

Discusión

La LHH es una entidad poco frecuente en pacientes con trasplantes renales, la cual se presenta especialmente en las primeras semanas postrasplante, con una incidencia reportada de tan solo el 0,4 %, pero con una mortalidad que varía según la causa subyacente, ya que puede alcanzar entre el 40 y 50 %, incluso cuando se tratan adecuadamente [1, 4, 5]. Si bien está descrito que, dentro de las causas secundarias de LHH, las infecciones ocupan el primer lugar (están presentes hasta en el 68 % de los casos [1]), también es importante mencionar que los virus predominan sobre los otros grupos de gérmenes, y que además la infección por histoplasma es tan rara en este grupo de pacientes que, según el estudio realizado por Nieto et al. en 2014 en un hospital de Medellín, Colombia, afecta cerca del 1,1 % de los pacientes con trasplantes renales [3].

La histoplasmosis es una micosis endémica con asociación de morbilidad y mortalidad, la cual fue descrita por primera vez por Samuel Darling, en Panamá [6]. Según informes de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por su nombre en inglés), se trata de la micosis más frecuente en las Américas, con 500.000 casos, aproximadamente, reportados por año. En humanos, la histoplasmosis se adquiere por inhalación de esporas del *Histoplasma capsulatum* [6, 7]. Cuando la infección compromete más de un órgano, bien sea pulmón, donde puede evidenciarse como un patrón nodulillar [8], hígado, bazo, médula ósea o sistema nervioso central, se considera histoplasmosis diseminada y afecta especialmente a personas con VIH/sida, con otro estado de inmunosupresión o que presentan el uso de medicamentos inmunosupresores, como era el caso de nuestro paciente. En tal escenario, se observa una mortalidad del 80 %, cuando no se realiza el tratamiento de forma oportuna [7].

En este caso en particular, el diagnóstico fue complicado, debido a que la presentación clínica de fiebre persistente, artralgias, cefalea y pancitopenia eran muy inespecíficas, pues podían ser explicadas por otras causas, como el LES. Sin embargo, es importante mencionar que existen algunos parámetros que nos permiten discernir entre uno y otro, por ejemplo: la trombocitopenia es un indicador más certero de la LHH que la leucopenia o anemia, lo cual se puede complementar con los criterios de diagnóstico (tabla 1) para LHH, que incluyen hiperferritinemia, hallazgo presente en el caso, con una sensibilidad y especificidad por encima del 90 %, sin solapamiento con sepsis, infecciones o insuficiencia hepática [1, 9]. Otro dato importante es la presencia de hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea, el cual está presente en ocho de cada diez pacientes al momento del diagnóstico, aunque puede estar ausente al inicio de la inflamación [2].

Si bien el tratamiento de la LHH en el paciente trasplantado no está claro, según las diferentes literaturas debe estar dirigido a la causa. Como es el caso, la histoplasmosis diseminada debe manejarse con anfotericina B liposomal, con una tasa de respuesta del 88 %, y continuar con itraconazol durante doce meses [6]. Sin embargo, no está de más mencionar que, en este caso en particular, el tratamiento se completó con isavuconazol, por disponibilidad del medicamento.

Conclusiones

El caso actual es un claro ejemplo de un paciente con un factor de riesgo importante, es decir, el estado de inmunosupresión multifactorial (LES, medicamentos, trasplante renal), en donde se logró el diagnóstico a pesar de la dificultad por la similitud del cuadro clínico con otras patologías, lo que permitió iniciar el tratamiento dirigido de forma oportuna con una posterior respuesta satisfactoria, dada por desaparición de la fiebre y recuperación progresiva de las líneas celulares, con una supervivencia que ha superado la reportada en la literatura de uno a dos meses, sin recaídas [1, 6].

Agradecimientos

Agradecemos a la Organización Clínica General del Norte por permitirnos acceder a la historia clínica del paciente, y al personal de investigación de la Universidad Metropolitana y Universidad Simón Bolívar por su asesoría en el desarrollo del caso.

Contribuciones de los autores

Lina Monroy: visualización, revisión, edición y metodología; Isaura Polo: redacción, supervisión, administración, revisión y edición; Mary Ramos: investigación y metodología; Carlos Martínez: redacción y recursos; Juan Carlos Rodríguez: redacción y recursos; Andrea Rubio: investigación y metodología, y Álvaro Viñas: supervisión, validación y conceptualización.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación para la elaboración de este artículo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con la presente publicación.

Consideraciones éticas

El presente estudio corresponde a un informe de caso clínico. Se respetaron los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Además, se garantizó la confidencialidad de la información del paciente, omitiendo datos que permitieran su identificación. Se obtuvo la autorización institucional para el uso de la información clínica.

Uso de inteligencia artificial (IA)

Los autores certifican que no emplearon herramientas de inteligencia artificial generativa para la redacción o elaboración de este manuscrito. Todo el contenido fue producido y revisado directamente por los autores.

Declaración de datos

No existen datos de acceso abierto previamente publicados relacionados con este caso. Las consultas sobre información adicional deberán dirigirse al autor de correspondencia.

Referencias

- [1] Mostaza-Fernández JL, Guerra Laso J, Carriedo Ule D, Ruiz de Morales JMG. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with viral infections: Diagnostic challenge and therapeutic dilemma. *Revista Clínica Española (English Edition)*. 2014; 214(6), 320-7. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2014.03.004> ↑Ver página 2, 3, 8, 9
- [2] Porras O. Linfocitosis hemofagocítica, el espectro desde la enfermedad genética al síndrome de activación macrófaga. *Rev Acta Médica Costarricense*. 2011; 53(2), 71-8. <https://doi.org/10.51481/amc.v53i2.728> ↑Ver página 3, 8
- [3] Nieto-Ríos JF, Serna-Higueta LM, Guzman-Luna CE, Ocampo-Kohn C, Aristizábal-Alzate A, Ramírez I, et al. Histoplasmosis in Renal Transplant Patients in an Endemic Area at a Reference Hospital in Medellín, Colombia. *Transplant Proc*. 2014; 46(9), 3004-9. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.06.060> ↑Ver página 3, 8
- [4] Nieto-Ríos JF, Morales-Contreras CL, Chacón-Jaimes DC, Benavides-Henao DA, Bello-Márquez DC, Serna-Higueta LM. Linfocitosis hemofagocítica en trasplante renal. *Iatreia*. 2019; 32(4), 311-20. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.21> ↑Ver página 8

- [5] La Marle S, Richard-Colmant G, Fauvernier M, Ghesquières H, Hot A, Sève P, Jamilloux Y. Mortality and Associated Causes in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Multiple-Cause-of-Death Analysis in France. *J. Clin. Med.* 2023; 12(4), 1696. <https://doi.org/10.3390/jcm12041696> ↑Ver página 8
- [6] Ashraf N, Kubat RC, Poplin V, Adenis AA, Denning DW, Wright L, *et al.* Re-drawing the Maps for Endemic Mycoses. *Mycopathologia.* 2020; 185, 843-65. <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00431-2> ↑Ver página 8, 9
- [7] Contreras K, García P, Pinto J, Rodríguez P, González C, Vargas Brochero MJ. Histoplasmosis diseminada y síndrome hemofagocítico en trasplante renal. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2017; 4(1), 93-98. <https://doi.org/10.22265/acnef.4.1.250> ↑Ver página 8
- [8] Carrillo B. J, Zuluaga Gómez CP, Kallmann M. Patrón nodular aleatorio. *Revista Colombiana de Neumología.* 2015; 27(2), 206-07. <https://doi.org/10.30789/rcneumologia.v27.n2.2015.32> ↑Ver página 8
- [9] Egües Dubuc CA, Uriarte Ecenarro M, Meneses Villalba C, Aldasoro Cáceres V, Hernando Rubio I, Belzunegui Otano J. Síndrome hemofagocítico como manifestación clínica inicial del lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin.* 2014; 10(5), 321-4. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2013.09.004> ↑Ver página 8