

Hemofagocitosis linfohistiocítica secundaria a histoplasmosis diseminada en un paciente con VIH/SIDA

Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to disseminated histoplasmosis in a patient with HIV/AIDS

HEYDA CECILIA NÚÑEZ-DELGADO, CÉSAR ALFONSO-GÓMEZ FONTALVO, JULIE MELISSA MOGOLLÓN-VARGAS • BUCARAMANGA (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2025.4693>

Resumen

Introducción: la hemofagocitosis linfohistiocítica (HLH) es un trastorno grave y poco común, caracterizado por la activación descontrolada de macrófagos y linfocitos T, lo cual resulta en fagocitosis de células sanguíneas y sobreproducción de citoquinas que conllevan a disfunción multiorgánica y muerte en ausencia de tratamiento temprano.

Presentación del caso: hombre de 22 años, con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) estadio C3, diagnosticado con histoplasmosis diseminada confirmada mediante biopsia de piel y estudios de médula ósea. Completó la fase de inducción con anfotericina B liposomal y fue dado de alta con itraconazol como esquema de mantenimiento, así como tratamiento antirretroviral al cual no mostró adherencia. Reingresó por choque séptico, se sospechó infección oportunista subtratada, para lo que se reinició tratamiento antifúngico. Sin embargo, los laboratorios evidenciaron pancitopenia, hiperferritinemia, esplenomegalia, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia; lo que llevó a la sospecha de HLH, cumpliendo criterios diagnósticos del consenso HLH-2004. Se indicó tratamiento con esteroide según el esquema HLH-94, junto con el reinicio de manejo antirretroviral y continuidad de antifúngico, con ascenso rápido y progresivo de líneas celulares y normalización de la función orgánica.

Conclusión: la HLH secundaria debe sospecharse en pacientes con VIH avanzado que presentan pancitopenia, disfunción multiorgánica e indicadores inflamatorios elevados, particularmente cuando coexisten infecciones oportunistas. (*Acta Med Colomb 2025; 50. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2025.4693>*).

Palabras clave: *linfohistiocitosis hemofagocítica, VIH, SIDA, histoplasmosis diseminada.*

Abstract

Introduction: hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a serious, rare disorder characterized by uncontrolled activation of macrophages and T lymphocytes, resulting in blood cell phagocytosis and overproduction of cytokines, leading to multiple organ dysfunction and death, if not treated early.

Case presentation: this was a 22-year-old male with stage C3 human immunodeficiency virus (HIV) infection, diagnosed with disseminated histoplasmosis confirmed by a skin biopsy and bone marrow tests. He completed the induction phase with liposomal amphotericin B and was discharged on itraconazole as maintenance therapy, as well as antiretroviral treatment, to which he was not adherent. He was readmitted due to septic shock, and an undertreated opportunistic infection was suspected, for which he was restarted on antifungal treatment. However, the laboratory tests showed pancytopenia, hyperferritinemia, splenomegaly, hypertriglyceridemia and hypofibrinogenemia, which led to a suspicion of HLH, meeting the HLH-2004 consensus diagnostic criteria. He was prescribed steroid treatment according to the HLH-94 protocol and was restarted on antiretroviral treatment and maintained on antifungal treatment, with a rapid and progressive rise in the cell lines and normalized organ function. (*Acta Med Colomb 2025; 50. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2025.4693>*).

Conclusion: secondary HLH should be suspected in patients with advanced HIV who develop pancytopenia, multiple organ dysfunction and elevated inflammatory markers, especially with coexisting opportunistic infections.

Keywords: *hemophagocytic lymphohistiocytosis, HIV, AIDS, disseminated histoplasmosis.*

Dra. Heyda Cecilia Núñez-Delgado: Residente Medicina Interna. Universidad Industrial de Santander, Hospital Universitario de Santander; Dr. César Alfonso-Gómez Fontalvo: Médico Internista, Universidad Industrial de Santander; Dra. Julie Melissa Mogollón-Vargas: Médica Internista, Magister en Docencia Universitaria. Universidad Industrial de Santander, Hospital Universitario de Santander. Bucaramanga (Colombia).
Correspondencia: Dra. Heyda Cecilia Núñez-Delgado. Bucaramanga (Colombia).
E-Mail: heydacnd@gmail.com
Recibido: 16/II/2025 Aceptado: 23/VIII/2025

Introducción

La hemofagocitosis linfohistiocítica (HLH, por sus siglas en inglés) es un trastorno grave, poco común y rápidamente progresivo, caracterizado por la activación no regulada de macrófagos y linfocitos T. Esto genera fagocitosis de células hematopoyéticas y sobreproducción de citocinas inflamatorias, condicionando una hiperinflamación sistémica descontrolada que conduce a citopenias profundas, disfunción multiorgánica y muerte (1–3). La HLH puede ser primaria, en relación con defectos genéticos, o secundaria, cuando es adquirida como consecuencia de infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunes.

La incidencia y prevalencia de la HLH secundaria son difíciles de estimar. Existe un importante subdiagnóstico, explicado por la falta de sospecha clínica, la complejidad del diagnóstico y su coexistencia con múltiples patologías graves. El diagnóstico requiere la presencia de al menos cinco criterios clínicos y de laboratorio definidos por la Sociedad de Histiocitos. Estos incluyen la presencia de fiebre, esplenomegalia, citopenias, hiperferritinemia, hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia, actividad baja o ausente de células natural killer (NK, por sus siglas en inglés), niveles elevados de CD25 (receptor soluble de la cadena alfa de IL-2) y evidencia histológica de hemofagocitos. Este último criterio ya no se considera un marcador condicionante o independiente para el diagnóstico (1, 2).

La HLH tiene un mal pronóstico en general, incluso con un reconocimiento temprano y un esquema terapéutico adecuado. En pacientes con síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA), la HLH secundaria puede estar asociada tanto a la misma infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) como a síndromes inflamatorios por reconstitución inmune en presencia de infecciones oportunistas, lo que le confiere un curso más agresivo y fulminante.

La histoplasmosis diseminada es una enfermedad endémica en Colombia, una de las principales infecciones oportunistas en pacientes con SIDA y un desencadenante conocido de HLH secundaria (4). El diagnóstico de HLH en este escenario es aún más desafiante, ya que varios de los criterios diagnósticos, como la fiebre, las citopenias y las megalias, se presentan con frecuencia en pacientes con VIH.

El tratamiento consiste principalmente en un esquema de corticoterapia y agentes de quimioterapia, como el etopósido, asociados a una antibioticoterapia dirigida a la infección oportunista subyacente y al inicio temprano de la terapia antirretroviral (TAR) (1, 5). No se conocen ensayos clínicos en pacientes con HLH y VIH; además, los estudios observacionales, tanto analíticos como descriptivos, en esta población son escasos, por lo que se desconoce la eficacia de dichos tratamientos.

A continuación, se presenta el caso de un paciente joven con infección por VIH, en quien se diagnosticó HLH secundaria a histoplasmosis diseminada, con un desenlace clínico favorable tras un tratamiento oportuno, multimodal e interdisciplinario.

Caso clínico

Paciente masculino en la tercera década de la vida, con antecedentes de hipotiroidismo subclínico, asma no especificada sin manejo y consumo de sustancias psicoactivas inhaladas. Fue diagnosticado con infección por VIH en estadio C3, con un perfil inmunoviroológico naïve caracterizado por un recuento de CD4 de 4 células/mm³ y una carga viral de 1 850 861 copias/mL. Debutó al momento del diagnóstico con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y candidiasis oral, las cuales fueron tratadas, iniciándose posteriormente terapia antirretroviral con tenofovir/emtricitabina y efavirenz, una vez descartadas contraindicaciones.

Reingresó al hospital por fiebre secundaria a histoplasmosis diseminada, confirmada mediante biopsia de piel y estudios de médula ósea. Se instauró tratamiento de inducción con anfotericina B liposomal, seguido de itraconazol en fase de mantenimiento ambulatoria; sin embargo, presentó falta de adherencia tanto a este tratamiento como a la terapia antirretroviral. Esto resultó en la reactivación de la histoplasmosis en dos ocasiones, con necesidad de reiniciar la fase de inducción en cada episodio, nuevamente sin adherencia ambulatoria a los tratamientos instaurados.

Tres meses después de la última hospitalización, reingresó en estado de choque séptico. En esta oportunidad, los estudios paraclínicos evidenciaron pancitopenia severa, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia y disfunción hepática y renal. Ante estos hallazgos, se consideró el diagnóstico de hemofagocitosis linfohistiocítica, cumpliendo los criterios diagnósticos del consenso HLH-2004 (Tabla 1, Figura 1), incluida la presencia de hemofagocitos en médula ósea.

El manejo hospitalario incluyó soporte transfusional, reinicio de tratamiento con anfotericina B y la implementación del esquema HLH-94, basado en el uso de esteroides en monoterapia. Adicionalmente, se ajustó el tratamiento antirretroviral a tenofovir/emtricitabina más dolutegravir, logrando un ascenso rápido y progresivo de las líneas celulares (Figura 2). Durante el curso hospitalario se identificó una bacteriemia por *E. coli*, que fue tratada con meropenem, permitiendo finalmente el egreso hospitalario con franca mejoría de las líneas celulares.

Discusión

La HLH secundaria en pacientes inmunocomprometidos, como aquellos con VIH avanzado, tiene un curso más agresivo y constituye un reto diagnóstico y terapéutico debido a la superposición con otras condiciones más frecuentes, como infecciones oportunistas no tratadas o sepsis (6). Este reporte describe el caso de un joven con VIH en estadio C3, en quien se diagnosticó HLH secundaria a histoplasmosis diseminada, con un desenlace clínico favorable tras un tratamiento multimodal.

El comportamiento de la HLH en pacientes con VIH es heterogéneo, y la información disponible corresponde en su mayoría a reportes de casos. Se ha descrito una mayor

Tabla 1. Paraclínicos de ingreso.

Paraclínicos		Valores al ingreso	Valores de referencia
Hemograma	Hemoglobina	3.5 g/dL	13 – 18 g/dL
	Hematocrito	11.3%	42 – 52%
	VCM	68.3 fL	86 – 98 fL
	HCM	26.7 pg	27 – 32 pg
	CHCM	31.5 g/dL	33 – 37 g/dL
	Leucocitos	0.25 x 10 ³ /ul	5 – 10 x 10 ³ /ul
	Plaquetas	46 x 10 ³ /ul	150 – 450 x 10 ³ /ul
Hierro sérico		52.7 ug/dL	33 – 193 ug/dL
Transferrina		59.50 mg/dL	200 – 360 mg/dL
Ferritina		28.524 ng/mL	30 – 40 ng/mL
Vitamina B12		1.579 pg/mi	160-950 pg/mi
Creatinina		0.51 mg/dL	0,67 – 1,17 mg/dL
BUN		8.9 mg/dL	6 – 20 mg/dL
ASAT		228 U/L	6 – 40 U/L
ALAT		28.2U/L	6 – 41 U/L
LDH		642 U/L	135 – 250 U/L
Fosfatasa alcalina		884 U/L	40 – 129 U/L
Cloro sérico		91.80 mmol/L	98 – 107 mmol/L
Sodio sérico		120 mmol/L	135 – 148 mmol/L
Potasio sérico		4.23 mmol/L	3,5 – 4,5 mmol/L
Magnesio		1.79 mg/dL	1,6-2,2 mg/dL
Fibrinógeno		162 mg/dL	200-400 mg/dL
Triglicéridos		267 mg/dL	0-200 mg/dL
Hormona estimulante tiroides		1.60	0,27-4,2 Uui/MI
Hemocultivos 1-2		Negativo	Negativo
Urocultivo		Negativo	Negativo
Hepatitis B-C		Negativo	Negativo
Sífilis (VDRL)		Negativo	Negativo
Baciloscopias BAAR- PCR		Negativo	Negativo
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>			

VCM: volumen Corpuscular Medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; PCR: proteína C reactiva; BUN: nitrógeno ureico en sangre; ASAT: transaminasa oxalacética; ALAT: transaminasa pirúvica; LDH: deshidrogenasa láctica.

prevalencia en pacientes con inmunosupresión crónica avanzada, con una mediana de duración de la infección de aproximadamente cuatro años y un recuento de células T CD4 de 73 células/mm³. En el presente caso, el paciente tenía un recuento significativamente menor (4 células/mm³), lo cual sugiere que esta entidad se desarrolla con mayor frecuencia en pacientes con infección crónica no controlada (7).

El diagnóstico de HLH secundaria se realizó con base en los criterios establecidos por el consenso HLH-2004, que incluyeron la presencia de citopenias severas, hiperferritinemia, hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia y evidencia histológica de hemofagocitos en médula ósea. La reactivación repetida de la infección fúngica, debido a la falta de adherencia al tratamiento antimicrobiano y antirretroviral, probablemente contribuyó al estado hiperinflamatorio del paciente.

En la literatura se destacan tres criterios de laboratorio presentes casi universalmente en HLH: fiebre, niveles de ferritina $\geq 500 \mu\text{g/L}$ y actividad baja de células natural killer (NK) (8). La mediana de ferritina descrita en revisiones de la literatura es de $14\,716 \mu\text{g/L}$ (RIQ 6.347–31.540) (9), lo cual sugiere que niveles significativamente elevados aumentan la especificidad diagnóstica de la enfermedad. En el caso presentado, se documentó una hiperferritinemia superior a la mediana reportada, junto con disfunción multiorgánica, lo que permitió sospechar tempranamente la enfermedad e iniciar un tratamiento rápido que pudo contribuir a la respuesta favorable del paciente.

La actividad de las células NK y los ensayos de CD25 soluble, aunque útiles, son costosos y no se encuentran disponibles en la mayoría de los centros no especializados, como el nuestro, por lo que no pudieron ser medidos. La actividad hemofagocítica en médula ósea se detecta hasta en 88 % de los pacientes con HLH (9). En este paciente fue visible en el mielograma, pero no en el bloqueo óseo. No obstante, el consenso HLH-2004 establece el diagnóstico de HLH con cinco de los ocho criterios clínicos y de laboratorio, en los cuales la evidencia de hemofagocitosis en la histopatología no es condicionante diagnóstica (10, 11).

Es importante destacar que la enfermedad tiene un curso dinámico; en algunos casos, los estudios iniciales no

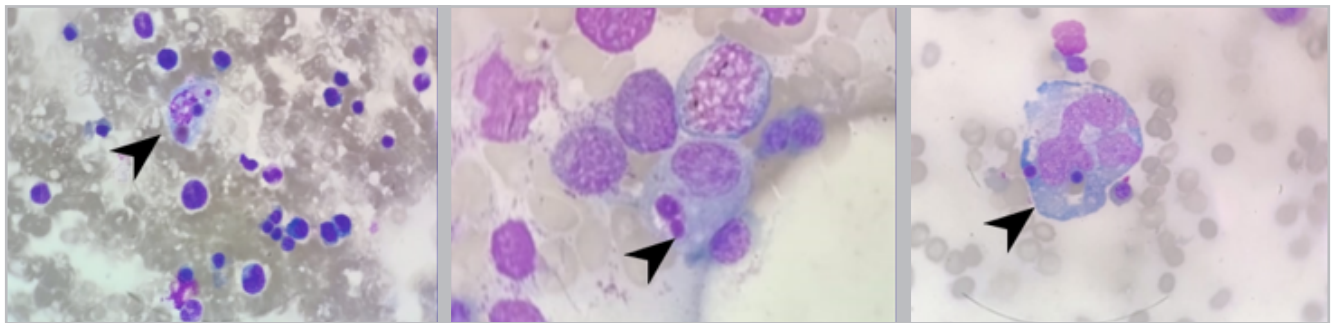


Figura 1. Microscopía en la que se evidencia hemofagocitosis en el contexto de HLH. Las flechas negras indican células histiocíticas activadas fagocitando células hematopoyéticas. Tinción utilizada: Wright-Giemsa.

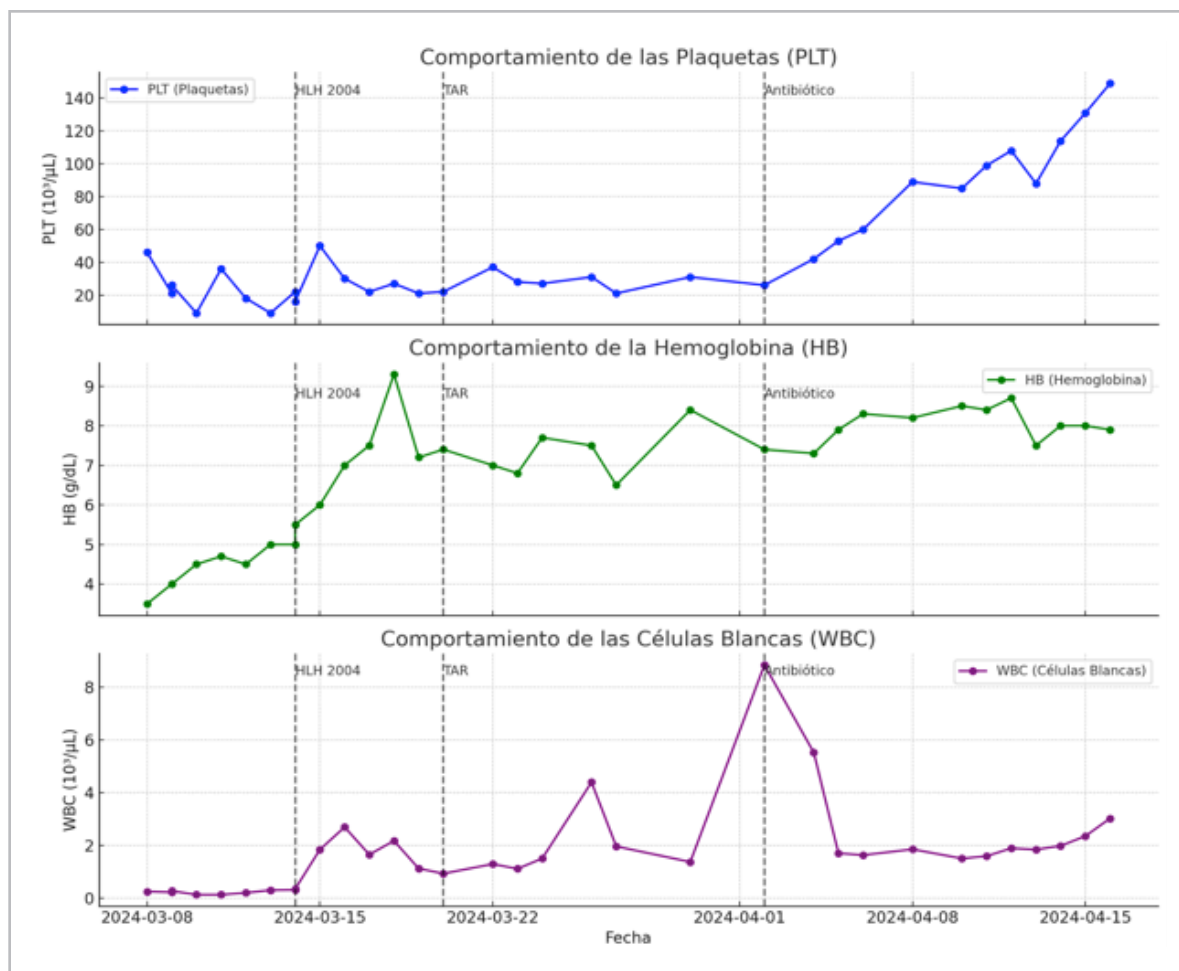


Figura 2. Comportamiento de las plaquetas (PLT), hemoglobina (HB), y células blancas (WBC) a lo largo del tiempo, con intervenciones terapéuticas destacadas (HLH 2004, TAR, Antibiótico). Los datos están expresados en PLT ($10^3/\mu\text{L}$), HB (g/dL), y WBC ($10^3/\mu\text{L}$). Es importante resaltar que el inicio de la terapia HLH se realiza posterior a soporte transfusional.

cumplen con los valores requeridos para los criterios diagnósticos, pero estos se alcanzan durante el transcurso de la enfermedad. Esto enfatiza la importancia de una evaluación continua y un juicio clínico cuidadoso, especialmente en población con VIH.

Respecto al tratamiento, existen datos aún menos concluyentes, mientras que el manejo de la HLH primaria está mejor documentado con protocolos de inducción que incluyen esteroides, etopósido y, en algunos casos, ciclosporina durante ocho semanas (1, 12-14), en la HLH secundaria particularmente en pacientes con VIH, existe amplia controversia, ya que en un número considerable de casos la enfermedad parece resolverse únicamente con el tratamiento de la infección oportunista.

En el escenario de la HLH secundaria a histoplasmosis diseminada, el manejo está aún menos definido. Estudios basados en reportes de casos describen que la mayoría de los pacientes tratados con anfotericina B sobrevivieron y lograron la resolución de ambas entidades (8, 13). En este paciente, dada la evidencia de compromiso hiperinflamatorio

grave, el tratamiento incluyó antifúngico y monoterapia con esteroides bajo el esquema HLH-94. Dada la respuesta rápida y sostenida, no se consideró necesaria la adición de etopósido. Este enfoque permitió controlar la activación inmunológica mientras se abordaba la infección subyacente.

La rápida mejoría clínica y hematológica posterior al inicio del tratamiento multimodal refuerza la importancia de un diagnóstico y manejo oportunos, lo cual incluye iniciar o reanudar la terapia antirretroviral (15). En estos casos, la adherencia al tratamiento antirretroviral y a la profilaxis antifúngica de mantenimiento es esencial para prevenir recaídas de infecciones oportunistas y episodios recurrentes de HLH.

Conclusión

Este caso subraya la importancia de sospechar HLH en pacientes con VIH avanzado que presentan pancitopenia, disfunción multiorgánica e indicadores inflamatorios elevados, particularmente cuando coexisten infecciones oportunistas. La histoplasmosis diseminada es una enfermedad endémica en Colombia y debe considerarse un desenca-

denante potencial y frecuente de HLH en nuestro medio. El tratamiento oportuno y apropiado es fundamental para modificar el curso natural de la enfermedad y disminuir la morbilidad, la mortalidad y las complicaciones neurológicas.

Referencias

1. Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019; 133:2465–77.
2. Jan-Inge Henter. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *New England Journal of Medicine*. 2025;392(6):584–98.
3. Ocon AJ, Bhatt BD, Miller C, Peredo RA. Safe usage of anakinra and dexamethasone to treat refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to acute disseminated histoplasmosis in a patient with HIV/AIDS. *BMJ Case Rep*. 2017; 2017:bcr2017221264.
4. Freire M, Carvalho V, Spener R, da Silva CR, da Silva Neto JR, Carlos Ferreira L, Nogueira PA. Hemophagocytic Syndrome in a Patient with HIV and Histoplasmosis: A not so Rare Correlation. *Clin Pathol*. 2022;15:2632010X221118059.
5. Azevedo L, Gerivaz R, Simoes J, Germano I. The challenging diagnosis of haemophagocytic lymphohistiocytosis in an HIV-infected patient. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2015211817.
6. Akenroye AT, Madan N, Mohammadi F, Leider J. Hemophagocytic lymphohistiocytosis mimics many common conditions: case series and review of literature. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2017; 49:31–41.
7. Fardet L, Lambotte O, Meynard JL, Kamouh W, Galicier L, Marzac C, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in 58 HIV-1-infected patients: clinical features, underlying diseases and prognosis. *AIDS*. 2010;24(9):1299–306.
8. Tabaja H, Kanj A, El Zein S, Comba IY, Chehab O, Mahmood M. A Review of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Patients With HIV. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(4):ofac071.
9. Senjo H, Higuchi T, Okada S, Takahashi O. Hyperferritinemia: causes and significance in a general hospital. *Hematology*. 2018; 23:817–22.
10. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric blood & cancer*. 2007;48(2):124–31.
11. Akenroye AT, Madan N, Mohammadi F, Leider J. Hemophagocytic lymphohistiocytosis mimics many common conditions: case series and review of literature. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2017; 49:31–41.
12. Yoon JH, Sung Sup Park, Jeon YW, Lee SE, Cho BS, Eom KS, et al. Treatment outcomes and prognostic factors in adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis not associated with malignancy. *Haematologica*. 2019;104(2):269–76.
13. Warren BC, Yadav H, Graham M, Tudor M. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in the Setting of Disseminated Histoplasmosis and Uncontrolled HIV. *Cureus*. 2022;14(4):e24360.
14. Bergsten E, Horne A, Aricó M, Astigarraga I, Egeler RM, Filipovich AH, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood*. 2017;130(25):2728–38.
15. Fitzgerald BP, Wojciechowski AL, Bajwa RPS. Efficacy of prompt initiation of antiretroviral therapy in the treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis triggered by uncontrolled human immunodeficiency virus. *Case Rep Crit Care*. 2017;2017:8630609.

