

C) CASOS CLÍNICOS BREVES

Histoplasmosis diseminada y síndrome hemofagocítico en dos pacientes trasplantados renales

Nefrología 2012;32(5):683-4

doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Jun.11508

Sr. Director:

Hay pocos reportes de asociación de síndrome hemofagocítico e infección por histoplasmosis en trasplantados¹; presentamos los casos de dos pacientes trasplantados renales que, después de sufrir rechazo agudo y requerir mayor inmunosupresión, desarrollan infección diseminada por histoplasmosis, con hallazgos clínicos y de laboratorio, además, compatibles con síndrome hemofagocítico.

Caso clínico 1. Mujer de 30 años, con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) secundaria a hiperoxaluria, a la que se realiza trasplante renal de donante fallecido; inducción con alemtuzumab y mantenimiento con micofenolato-ciclosporina. Doce meses después, presenta rechazo agudo 1B, por lo que se cambia ciclosporina por tacrolimus. Seis meses más tarde consulta por fiebre, artritis y exantema maculopapular generalizado; los paraclínicos reportan leucocitos: 1400/mm³, plaquetas: 100.000/mm³, creatinina: 4,3 mg/dl, nitrógeno ureico (BUN): 75 mg/dl, bilirrubina total: 2,41 mg/dl y directa: 2,15 mg/dl, gamaglutamil-transferasa: 552 U/l, transaminasa oxaloacética: 839 U/l, transaminasa glutamicopirúvica: 348 U/l, ferritina: 372,522 ng/ml, triglicéridos: 462 mg/dl, fibrinógeno: 213, tomografía de tórax con patrón de vidrio esmerilado y zonas de consolidación, ecografía abdominal con esplenomegalia. Se efectúa poicultivo y se inician meropenem, linezolid y doxicilina. Se realizan estudios para citomegalovirus (CMV), toxoplasma, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis A, B y C, rickettsias, leptospira, tubercu-

losis, criptococo, Epstein-Barr (VEB), todos negativos. A causa de un mayor deterioro clínico requiere soporte ventilatorio y terapia de reemplazo renal (TRR). Tres días después, los hemocultivos y el mielograma aíslan levaduras intracelulares compatibles con histoplasma. Se inicia anfotericina B y luego itraconazol. La paciente mejora, con recuperación parcial de la función renal; última creatinina: 2,3 mg/dl. Se suspende TRR y se reinicia inmunosupresión.

Caso clínico 2. Mujer de 41 años, con IRCT de etiología desconocida y trasplante renal de donante fallecido 4 años atrás; recibió inducción con alemtuzumab y mantenimiento con tacrolimus-micofenolato. Cuatro meses antes presenta rechazo agudo celular 1A y requiere aumento de medicación inmunosupresora. Ingresa por quince días de fiebre, úlceras en vulva y exantema maculopapular generalizado. Los paraclínicos muestran hemoglobina: 7,58 g/dl, hematocrito: 22,5%, leucocitos: 2520/mm³, plaquetas: 7000/mm³, creatinina: 5,8 mg/dl, BUN: 68 mg/dl, ferritina: 28,805 ng/ml, lactato deshidrogenasa: 314 U/l, triglicéridos: 352 mg/dl, fibrinógeno: 305, radiografía de tórax normal y ecografía abdominal con hepatoesplenomegalia. Se realizan pruebas de dengue, toxoplasma, hemoparásitos, VIH, hepatitis A-B-C, VEB, rickettsias, leptospira, criptococo, todas negativas; se realiza policultivo y se inicia manejo antibiótico, con evolución tórpida que progresa rápidamente a fallo orgánico multisistémico y requerimiento de TRR y soporte ventilatorio. Tres días después los hemocultivos reportan histoplasma, día en que la paciente fallece.

DISCUSIÓN

El *Histoplasma capsulatum* es un hongo dimórfico que causa una micosis sistémica², endémica en ciertas áreas de América, África y Asia². Es una enfermedad granulomatosa que afecta principalmente a pulmones y sistema inmune³. Se encuentra en cavernas y lugares

en construcción abandonados, especialmente donde se deposita materia fecal de pájaros y murciélagos³.

La infección se adquiere al inhalar las esporas³. La severidad de la enfermedad depende del número de esporas inhaladas y del estado inmune del hospedero; en pacientes sanos la infección es asintomática o similar a un síndrome gripal^{4,6}; por el contrario, en personas con alteraciones del sistema inmune, la infección puede llevar a diseminación hematogéna comprometiendo pulmón, hígado, bazo, médula ósea y sistema nervioso central (SNC).

En trasplantados renales, el cuadro clínico no es específico⁶. El 50% de los pacientes desarrollan síntomas respiratorios y el 75% histoplasmosis diseminada⁵ caracterizada por compromiso de, al menos, dos órganos⁴. Del 25 al 60% de los pacientes tiene hepato-esplenomegalia. Frecuentemente hay choque séptico⁵. Las manifestaciones del SNC se observan en menos del 10% de los casos⁶; otros síntomas pueden ser paniculitis, compromiso orofacial, perforación ileal y meningitis¹.

La aparición de histoplasmosis en pacientes trasplantados es baja, siendo más frecuente ante trasplante renal y hepático⁶. La incidencia reportada es de entre 1-5 casos en hasta en 3436 trasplantados y por un período máximo de 75 años^{1,4}.

En lo que respecta al diagnóstico, el cultivo, aunque es sensible y específico, requiere varias semanas para su identificación; los autoanticuerpos no son confiables, pero la detección del antígeno urinario para este hongo es uno de los métodos más rápidos y sensibles, detectado en el 90% de los pacientes con infección diseminada y en el 75% con histoplasmosis pulmonar aguda⁵.

Con la terapia apropiada, el pronóstico de la forma diseminada es excelente⁶, ya que la mortalidad sin tratamiento es del 80%⁵. El tratamiento inicial en infecciones severas, además de la disminución

de la inmunosupresión⁶, es anfotericina-B a una dosis de 1 mg/kg/día hasta observar mejoría de la enfermedad, generalmente durante 1-2 semanas, continuando con itraconazol 200 mg 2 veces al día durante 12 meses. En infección moderada, se inicia con itraconazol 3 veces al día durante 3 días como dosis de carga, seguido por 200 mg 2 veces al día durante 12 meses^{4,6}.

La linfocitosis hemofagocítica (LH) o síndrome hemofagocítico se caracteriza por una extensa respuesta inflamatoria a una variedad de infecciones o anormalidades del sistema inmune⁷⁻⁹, con producción excesiva de citoquinas que lleva a activación de linfocitos T y macrófagos en hígado, bazo y médula ósea. Para su diagnóstico se requieren como mínimo cinco criterios (tabla 1). Otros hallazgos incluyen linfadenopatías, *rash* y síntomas neurológicos. En los casos en que se sospecha, la biopsia de médula ósea lo puede confirmar con la presencia de hemofagocitosis a glóbulos rojos y otros precursores sanguíneos⁹; sin embargo, un resultado negativo no excluye este diagnóstico. Un marcador muy valioso, aunque inespecífico, de la presencia de este síndrome es la ferritina: cuanto mayor sea su valor, más aumenta la posibilidad de padecer la enfermedad. En este reporte el diagnóstico de síndrome hemofagocítico se realizó con cinco criterios clínicos, ya que no se demostraron los fagocitos en la médula ósea.

La LH puede ser hereditaria, pero la forma adquirida es causada por inmunodeficiencias, malignidad hematológica o secundaria a procesos infecciosos, especialmente VEB, CMV, hongos⁹. La mortalidad en trasplantados se acerca al 50%; en caso de asociarse a histoplasmosis, el tratamiento óptimo se basa en las medidas de soporte y la terapia antifúngica adecuada^{1,7,9}.

Esta revisión quiere llamar la atención ante la posible asociación entre histoplasmosis diseminada y síndrome hemofagocítico en pacientes trasplantados renales¹¹, que puede derivar incluso en fallo orgánico múltiple, lo que au-

Tabla 1. Criterios diagnósticos para síndrome hemofagocítico

Fiebre (> 38 °C durante al menos 7 días)
Esplenomegalia
Citopenias de al menos dos líneas celulares
Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinemia
Hemofagocitosis en médula ósea
Ferritina > 500 ug/l
Receptor soluble IL-2 (CD25 soluble) > 2500 pg/ml
Actividad baja o ausente de células natural killer

IL-2: interleuquina 2.

Tomado de la referencia bibliográfica 10.

menta su letalidad. Un diagnóstico y un tratamiento oportunos⁹ podrían mejorar el pronóstico final.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

1. Lo MM, Mo JQ, Dixon BP, Czech KA. Disseminated histoplasmosis associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10(3):687-91.
2. Fischer GB, Mocelin H, Severo CB, Oliveira Fde M, Xavier MO, Severo LC. Histoplasmosis in children. *Paediatr Respir Rev* 2009;10:172-7.
3. Abindon M. Continuing Education Course – Mycoses Histoplasmosis. *Journal Bras Penumol* 2009;35:1145-51.
4. Cuellar-Rodriguez J, Avery R, Budev M, Gordon M, Shrestha N, Van Duin D, et al. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients: 10 years of experience at a large transplant center in an endemic area. *Clin Infect Dis* 2009;49:710-6.
5. Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:1-19.
6. Freifeld AG, Wheat LJ, Kaul DR. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients: early diagnosis and treatment. *Current opinion in organ transplantation* 2009;14:601-5.
7. Masri K, Mahon N, Rosario A, Mirza I, Keys TF, Ratliff NB, et al. Reactive hemophagocytic syndrome associated with disseminated histoplasmosis in a heart transplant recipient. *J Heart Lung Transplant* 2003;22(4):487-91. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053249802008173>

8. Diaz-Guzman E, Dong B, Hobbs SB, Kesler MV, Hayes D. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis After Lung Transplant: Report of 2 Cases and a Literature Review. *Clin Transplant* 2011;3:217-22.
9. Phillips J, Staszewski H, Garrison M. Successful treatment of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with disseminated histoplasmosis. *Hematology* 2008;13(5):282-5.
10. van Koeveeringe MP, Brouwer RE. Histoplasma capsulatum reactivation with haemophagocytic syndrome in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *Neth J Med* 2010;68(12):418-21.
11. Benito MH, Iglesias P, Guevara P. Histoplasmosis diseminada en un paciente trasplantado renal subclínico y síndrome nefrótico por nefropatía membranosa. *Nefrología* 2008;5:561-73.

**Jhon F. Nieto-Ríos¹,
Arbey Aristizabal-Alzate¹, Catalina
Ocampo¹, Ana K. Serrano-Gayubo²,
Lina M. Serna-Higueta²,
Gustavo Zuluaga-Valencia¹**

¹Unidad de Nefrología. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Antioquia (Colombia).

²Unidad de Nefrología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín, Antioquia (Colombia).

Correspondencia: Lina M. Serna Higueta

Unidad de Nefrología.

Facultad de Medicina.

Universidad de Antioquia, Transversal 39a, número 71-57, Medellín, Antioquia, Colombia.

lm.serna@hotmail.com

anakserranog@hotmail.com