

## HISTOPLASMOSIS DISEMINADA EN UNA PACIENTE CON HIPOTIROIDISMO.

### Disseminated histoplasmosis in a patient with hypothyroidism.

Rocío Iveth Alvarado-Urbina<sup>1</sup>, Nashxielly Alejandra Guevara-Mena<sup>1</sup>, Renán Alejandro Mendoza-Funes<sup>1</sup>, Samuel Antonio Salazar-Álvarez<sup>1</sup>, Efraín Bu-Figueroa<sup>2</sup>

#### RESUMEN

La histoplasmosis es una infección causada por el hongo *Histoplasma capsulatum*, la incidencia de la enfermedad oscila entre 0.1 a 0.29 casos por cada 100 000 habitantes y de estos 1 de cada 2 000 casos se presenta de forma diseminada, manifestándose en personas con inmunosupresión y de forma infrecuente en personas inmunocompetentes. **Objetivo:** mostrar la relación existente entre hipotiroidismo e histoplasmosis diseminada. **Presentación del caso clínico:** paciente de 33 años, procedente de Talanga, Francisco Morazán, Honduras, tratada por hipotiroidismo de 3 años de evolución con levotiroxina 100ug cada día, con tumoración en axila izquierda de hace 2 años, la cual 3 meses previos al ingreso fue tratada por adenitis aguda de forma ambulatoria sin mostrar mejoría. Al examen físico se encontró adenopatía de 2 sospecha de histoplasmosis confirmándose con tinción de Grocott; el examen para virus de inmunodeficiencia humana fue negativo y el perfil inmunológico resultó normal. **Conclusión:** En este caso la histoplasmosis diseminada se acompañó de hipotiroidismo, no se ha demostrado que conlleve a inmunosupresión, y aún faltan pruebas que establezcan el vínculo de hipotiroidismo como factor predisponente a esta enfermedad.

**Palabras clave:** Histoplasmosis, inmunocompetencia, hipotiroidismo, inmunosupresión.

#### ABSTRACT

Histoplasmosis is an infection caused by the fungus *Histoplasma capsulatum*, the incidence of the disease ranges from 0.1 to 0.29 cases per 100 000 inhabitants and of these 1 in 2 000 cases occur in disseminated form, manifesting itself in people with immunosuppression and

infrequently in immunocompetent persons. **Objective:** to demonstrate the relationship between hypothyroidism and disseminated histoplasmosis. **Presentation of the clinical case:** The case is of a 33 years old patient, from Talanga, Francisco Morazán, Honduras, treated for hypothyroidism of 3 years of evolution with 100ug of levothyroxine every day, with left axillary tumor diagnosed 2 years ago, which 3 months before admission was treated as an acute adenitis on an outpatient basis without any apparent improvement. A physical examination found lymphadenopathy 2cm in diameter in the left armpit, and mild hepatomegaly. A left axillary ganglion biopsy was performed establishing suspicion of Histoplasmosis confirmed with Grocott staining; the test for human immunodeficiency virus was negative and the immune profile was normal. **Conclusion:** In the present case the disseminated histoplasmosis was accompanied by hypothyroidism; it was not demonstrated that it can lead to immunosuppression, and there is still a lack of evidence establishing the hypothyroidism link as a predisposing factor to this disease

**Key words:** Histoplasmosis, immunocompetence, hypothyroidism, immunosuppression

#### INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis es una infección causada por *Histoplasma capsulatum*, un hongo con dimorfismo térmico.<sup>(1)</sup> El conocimiento de la distribución del patógeno a nivel mundial es incompleta;<sup>(2)</sup> no obstante, en base a estudios cutáneos de histoplasmina se estima que la prevalencia de infección en Latinoamérica oscila en un rango de 5 a 50%;<sup>(3)</sup> en regiones de Estados Unidos que bordean los ríos Ohio y Mississippi llega la infección hasta el 80% en adultos jóvenes<sup>(4)</sup> y en Honduras 49% de reactividad.<sup>(5-7)</sup>

La incidencia de la enfermedad oscila entre 0.1 a 0.29 casos por cada 100 000 habitantes<sup>(3)</sup> y de estos 1 de cada 2 000 casos se presenta de forma diseminada.<sup>(8, 9)</sup>

La enfermedad se manifiesta más en hombres que en mujeres en una proporción de 6:1.<sup>(10)</sup> *Histoplasma* se encuentra en suelo enriquecido con excremento

1 Doctor en Medicina y Cirugía. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

2 Doctor en Medicina y Cirugía, especialista en Medicina Interna, subespecialista en Infectología. Hospital Escuela Universitario, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional Autónoma de Honduras.  
Autor correspondal: Rocío Iveth Alvarado Urbina. Correo Electrónico: roalvaaur@gmail.com

Recibido: 29/12/15 Aceptado: 03/08/2017

de pájaro y murciélago.<sup>(11)</sup> La infección se desarrolla cuando las microconidias se inhalan y producen una infección pulmonar primaria.<sup>(12)</sup> La mayoría de los pacientes expuestos, permanecen asintomáticos o desarrollan síntomas leves y autolimitados.<sup>(13)</sup> Las formas clínicas son: histoplasmosis pulmonar aguda, crónica y diseminada progresiva que se puede presentar como una infección latente, o el desarrollo de una nueva infección;<sup>(14)</sup> los órganos afectados con frecuencia incluyen: pulmones, tracto gastrointestinal, mucosas, nódulos linfáticos, hígado, bazo, y piel y los síntomas constitucionales incluyen fiebre, anorexia, pérdida de peso y malestar general.<sup>(15, 16)</sup>

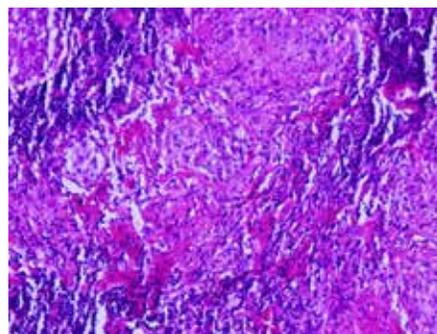
Existen factores de riesgo como vivir o visitar una zona endémica de la enfermedad, y otros relacionados a su forma clínica, siendo los más destacados, SIDA, neoplasias, glucocorticoides, y otros tipos de inmunosupresión; es importante mencionar que no se ha encontrado evidencia científica publicada que el hipotiroidismo predisponga a infecciones micóticas severas.<sup>(14, 17)</sup> Los estudios para confirmar el diagnóstico son el cultivo, estudios histopatológicos, antígenos y anticuerpos.<sup>(4, 18)</sup> El tratamiento de elección es anfotericina B a dosis de 1mg/kg diario por 2 semanas y continuándose con itraconazol oral 200mg oral tres veces al día por 12 meses. En las formas diseminadas leves a moderadas se requiere administrar solamente itraconazol.<sup>(10)</sup>

En el presente caso clínico se trata de mostrar la relación existente entre hipotiroidismo e histoplasmosis diseminada

## PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de 33 años, procedente de Talanga, Francisco Morazán, con antecedente patológico de hipotiroidismo desde el año 2012 tratada con levotiroxina 100ug; un año después (2013), presentó tos productiva, expectoración seropurulenta, fiebre subjetivamente alta, intermitente con escalofríos y diaforesis, cuyo cuadro remitió en 2 semanas sin atención médica; el mismo año (2013) manifestó tumoración axilar izquierda, de 2 años de evolución, que paulatinamente aumentó de tamaño hasta aproximadamente 2cm de diámetro, blanda, móvil, delimitada, dolorosa a la palpación, siendo tratada en abril 2015 con antibióticos y antiinflamatorios por adenitis aguda en el Hospital General San Felipe de la ciudad de Tegucigalpa, Honduras, sin mejoría; 2 semanas posterior al tratamiento, se solicitó biopsia el 24 de abril 2015 del ganglio axilar, cuyo estudio histopatológico reveló proceso granulomatoso necrotizante (Figura 1).

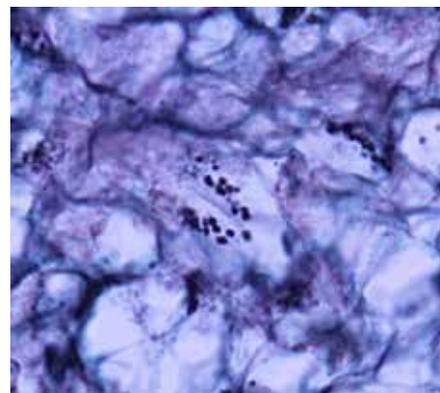
**Figura 1. Acercamiento de granuloma de biopsia ganglionar de la paciente.**



**Microfotografía 20x**

En la tinción de Grocott, se observaron numerosos microorganismos con apariencia de levaduras intracelulares, de 2 a 4 micras, sugerentes de *Histoplasma capsulatum* (Figura 2).

**Figura 2. Microorganismos con apariencia de levadura, coloración de Grocott.**



**Tamaño de Microfotografía 100x**

La realización de tinción de Zielh-Neelsen resultó negativa; siendo remitida la paciente al Hospital Escuela Universitario, ubicado en Tegucigalpa. Al examen físico se encontró adenopatía móvil de 2cm de diámetro en axila izquierda dolorosa a la palpación, bordes definidos sin adherencia a planos profundos; abdomen con hepatomegalia leve y cicatrices atróficas en tercio distal de muslo izquierdo y de ambas piernas desconociendo tiempo de evolución.

Los exámenes complementarios, hematocrito 40.8%; hemoglobina de 13.3 mg/dL; leucocitos de 7 320 células; plaquetas de 258 000; el examen general de orina, el análisis de heces, química sanguínea y niveles de función tiroidea, resultaron normales; la prueba de VIH negativa; el perfil inmunológico de ANA, C4, dsDNA, smD1, Scl70, SSA RO, SBLA Ig, snRNP, JO1

e Histonas, normales; en radiografía de tórax se observó adenopatía hiliar. Se realizó ultrasonido abdominal que reportó hepatomegalia leve.

Se interconsultó con el departamento de infectología quien apoyó el diagnóstico de histoplasmosis diseminada y manejo con anfotericina B 50mg en 1 000ml de Dextrosa 50%, pasar en 6 horas cada día e itraconazol 200mg cada día, omitido una semana después debido a que la paciente respondió adecuadamente al tratamiento; se dio alta médica y seguimiento por consulta externa de medicina interna.

## DISCUSIÓN

La histoplasmosis diseminada es una enfermedad sistémica, diagnosticada por la presencia ya sea radiográfica, histológica o microbiológica del hongo en al menos dos órganos.<sup>(12)</sup> Menos del 5% de las personas sanas que han sido expuestas a un baja cantidad de esporas de conidias de histoplasma, presentarán síntomas pulmonares similares a influenza previo a su forma diseminada,<sup>(5, 14)</sup> al igual que en este caso. En pacientes inmunocompetentes se han reportado pocos casos debido a que en ellos, la enfermedad suele ser subclínica o no manifestarse.<sup>(10, 13)</sup>

En cuanto a los factores de riesgo conocidos para histoplasmosis diseminada,<sup>(3,4,14,15)</sup> la paciente no presentó antecedentes clínicos de interés para el desarrollo de esta enfermedad; en el aspecto epidemiológico en un estudio realizado en la región de Talanga, Francisco Morazán, se encontró una reactividad positiva del 54% de histoplasmina;<sup>(17)</sup> debido a que la paciente reside en dicha región, fue el único elemento destacable asociado a la enfermedad.

No se encontró en las diferentes bases de datos evidencia científica publicada, que el hipotiroidismo predisponga a este tipo de infección micótica severa, salvo un caso de histoplasmosis relacionado de forma indirecta con hipotiroidismo, en el cual la terapia con glucocorticoides para artritis reumatoide fue el factor de riesgo manifiesto por la inmunosupresión secundaria al tratamiento.<sup>(19)</sup>

Estudios en animales han demostrado que el hipotiroidismo conlleva a involución del bazo y nódulos linfáticos, así como disminución de la respuesta humoral y celular;<sup>(20)</sup> en humanos se ha descrito la relación entre bajos niveles de hormonas tiroideas y la disminución de interleucinas y células específicas que participan en la inmunidad mediada por células,<sup>(21, 22)</sup> así como en el incremento de infecciones,<sup>(23)</sup> no obstante aún no se establece de forma precisa el rol del hipotiroidismo con la inmunosupresión celular.<sup>(21, 22)</sup>

Un aspecto importante es la capacidad de este hongo de reactivarse mucho tiempo después de la infección primaria;<sup>(3, 14)</sup> tal como se describe en este caso, por el antecedente de infección respiratoria previo al inicio de la aparición de la adenopatía axilar.

Las manifestaciones clínicas de la forma diseminada dependen principalmente de los órganos afectados, siendo síntomas comunes, fiebre, mal estado general, anorexia, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, pancitopenia y petequias.<sup>(3, 4, 24)</sup> En la paciente, las manifestaciones presentadas fueron fiebre, tos seca, posteriormente adenopatía axilar y hepatomegalia detectada al examen físico.

Para realizar el diagnóstico, es necesario tener una alta sospecha clínica, el cultivo es el método de elección con una positividad que oscila entre 73-78%;<sup>(1, 18)</sup> el estudio histopatológico cuenta con una sensibilidad de 76%;<sup>(18)</sup> la detección de antígeno en orina es de 92%, mientras que en plasma es aproximadamente 50%;<sup>(4)</sup> los niveles de anticuerpos son importantes en el diagnóstico de las formas severas, pero no son útiles en las demás presentaciones; en el análisis sanguíneo es característico encontrar pancitopenia; velocidad de eritrosedimentación, fosfatasa alcalina, proteína C reactiva y lactato deshidrogenasa elevadas.<sup>(4)</sup> En los exámenes de imagen la radiografía de tórax puede ser normal o mostrar infiltrado reticulonodular difuso, aunque en muchas ocasiones se requiere otras formas de confirmación.<sup>(14)</sup> En la paciente el estudio histopatológico de la adenopatía axilar estableció el diagnóstico a través de la tinción de Grocott. Si bien, métodos como el cultivo, detección antigénica en orina o sangre y titulación de anticuerpos son métodos utilizados para el diagnóstico, no se contó con ninguno de ellos por falta de recursos económicos de la paciente, y carencia de reactivos en la institución hospitalaria. Al análisis sanguíneo no hubo alteración y en la radiografía de tórax mostró adenopatía hiliar; se realizó ultrasonido abdominal el cual confirmó el hallazgo clínico de hepatomegalia. Como análisis complementarios se indicó perfil inmunológico y análisis de VIH con resultados negativos, corroborando así que no existía enfermedad autoinmune y/o inmunosupresión.

El tratamiento debe ser establecido en todos los casos de histoplasmosis diseminada, ya que de no tratarse puede ser letal. En general el fármaco de elección es anfotericina B e itraconazol.<sup>(10, 12, 24, 25)</sup>

La histoplasmosis aunque es endémica en el país, su forma diseminada es infrecuente en personas no inmunosupresas que viven o han viajado a zonas endémicas y que no presentan factores de riesgo para

esta enfermedad; es necesario tener una alta sospecha clínica y epidemiológica para realizar el diagnóstico.

### Conclusión

En el presente caso la histoplasmosis diseminada se acompañó de hipotiroidismo, no se ha demostrado que esta patología conlleve a inmunosupresión o que exista relación alguna, ya que faltan pruebas que establezcan el vínculo de hipotiroidismo como factor predisponente a esta enfermedad.

### Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Juana A. Alvarado y al Dr. Danilo Alvarado, médicos patólogos por brindarnos las imágenes de histopatología para el informe final.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Tobón AM, Agudelo CA, Rosero D, Ochoa JE, De Bedout C, Zuluaga A, et al. Disseminated histoplasmosis: a comparative study between patients with acquired immunodeficiency syndrome and non-human immunodeficiency virus-infected individuals. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2005; 73(3): 576-582
2. Antinori S. *Histoplasma capsulatum*: More Widespread than Previously Thought. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 90(6), 2014, pp. 982-983
3. Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol.* 2011; 49: 785-798.
4. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20 (1): 115-132.
5. Galo C, Sánchez A, Fontecha G. Inmunobiología de *Histoplasma Capsulatum*. *Revista Portal de la Ciencia, Dirección de Investigación Científica y Post Grados UNAH* 2011; 1: 27-40.
6. Alvarado R. Resultado Epidemiológico de la Histoplasmosis y Coccidioidomicosis realizados en la República de Honduras C.A. 1962-1965. *Rev Med Hondur.* 1966; 4(34): 250-258.
7. Durón RA. Primer caso de histoplasmosis informado en Honduras. *Rev Med Hondur.* 1966; 1(34): 7-11.
8. Vargas HI, Luna RL, Molano VM, Salinas DF. Histoplasmosis progresiva diseminada en un paciente sin VIH. *Revista Facultad de Salud - RFS Julio-Diciembre* (2011) 3-2: 59-66.
9. Vargas LF, Ramírez A, De Leija MA, Ayala-Gaytán JJ. Histoplasmosis adrenal bilateral: presentación de un caso y revisión de literatura. *Enf Inf Microbiol* 2014 34 (1): 37-42
10. Tobón A. Protocolo de estudio y manejo de histoplasmosis. *Infectio.* 2012; 16(3): 126-128.
11. Tobón AM, Medina A, Orozco L, Restrepo C, Molina D, De Bedout C, et al. Histoplasmosis diseminada progresiva en una cohorte de pacientes coinfectados con el VIH. *Acta Med Colomb.* 2011; 36(2): 63-67.
12. Rosado-Odom VM, Daoud J, Johnson R, Allen SD, Lockhart SR, Iqbal N, et al. Cutaneous presentation of progressive disseminated histoplasmosis nine years after renal transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2013; 15: E64-E69.
13. Yang B, Lu L, Li D, Liu L, Huang L, Chen L, et al. Colonic involvement in disseminated histoplasmosis of an immunocompetent adult: case report and literature review. *BMC Infect Dis.* 2013; 13 (143).
14. Ashbee HR, Evans GV, Viviani MA, Duponts B, Chryssanthou E, Surmont I, et al. Histoplasmosis in Europe: Report on an epidemiological survey from the European Confederation of Medical Mycology Working Group. *Med Mycol.* 2008; 46: 57-65.
15. Kathuria S, Rajinder M, Yadav S, Singh A, Ramesh V. Disseminated histoplasmosis in an apparently immunocompetent individual from north India: a case report and review. *Med Mycol.* 2013; 51: 774-778.
16. Lee AI, Koo S, Vaidya A, Katz JT, Loscalzo J. A Bird's-Eye View of Fever. *N Engl J Med* 2011; 365(18): 1727-32.
17. Alvarado R, Guzman B, Bouroncle C. Lucha Antituberculosa en el área rural de Honduras. *Rev Med Hondur.* 1964; 1(32): 80-99.
18. Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL, Baddour LM, Assi M, Mckinsey DS, et al. A Multicenter Evaluation of Tests for Diagnosis of Histoplasmosis. *Clin Infect Dis.* 2011; 53(5): 448-454.
19. Negri M, Gontero R, Benavente, Zunino A, Ceccato F, Paira S. Manifestaciones inusuales de histoplasmosis en enfermedades del tejido conectivo. *Rev Arg Reumatol.* 2012; 23(2): 26-39.

20. De Vito P, Incerpi S, Pedersen JZ, Luly P, Davis FB, Davis PJ. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level. *Thyroid*. 2011; 8(21): 879-890.
21. Klecha AJ, Genaro AM, Gorelik G, Barreiro ML, Silberman DM, Schuman M, et al. Integrative study of hypothalamus-pituitary-thyroid-immune system interaction: thyroid hormone-mediated modulation of lymphocyte activity through the protein kinase C signaling pathway. *J Endocrinol*. 2006; 189: 45-55.
22. Botella-Carretero JJ, Prados A, Manzano L, Montero MT, Escribano L, Sancho J, et al. The effects of thyroid hormones on circulating markers of cell-mediated immune response, as studied in patients with differentiated thyroid carcinoma before and during thyroxine withdrawal. *Eur J Endocrinol*. 2005; 153: 223-230.
23. Cano-Europa BVV, Margarita FC, Rocío OB. The relationship between thyroid states, oxidative stress and cellular damage. In: Lushchak VI, Gopodaryov DV, editors. *Oxidative stress and diseases*. Rijeka: InTech; 2012. 413-436.
24. Canales-Beltran M, Palou EY. Histoplasmosis diseminada en pacientes HIV/SIDA. *Revista Médica de los Post Grados de Medicina UNAH*. 2006; 9(1): 58-64.
25. Botero MC, Puentes-Herrera M, Cortes JA. Formas lipídicas de anfotericina. *Rev Chilena Infectol*. 2014; 31(5): 518-527.