

Vargas García Luis Felipe\*  
Ramírez Rosales Arturo\*\*  
De Leija Gómez Marco Antonio\*\*\*  
Ayala-Gaytán Juan Jacobo\*\*\*\*

## Histoplasmosis adrenal bilateral: presentación de un caso y revisión de literatura

Bilateral adrenal histoplasmosis:  
case report and literature review

Fecha de aceptación: noviembre 2013

### Resumen

La histoplasmosis es una infección causada por la inhalación de esporas de un hongo dimorfo denominado *Histoplasma capsulatum*. El suelo rico en excretas de aves y murciélagos es su hábitat natural, donde existe en su forma micelial. La enfermedad es endémica en los Estados Unidos, Centro y Sudamérica así como África y Asia. La presentación clínica de la histoplasmosis varía desde ser asintomática o auto limitada hasta una enfermedad diseminada progresiva que puede poner en riesgo la vida. La afección a glándulas adrenales es poco común, sin embargo los pacientes inmunocomprometidos con alteración principalmente en la inmunidad celular son los más propensos a presentar esta forma diseminada de la infección. Existen varios métodos para el diagnóstico, siendo la detección de antígeno urinario para *H. capsulatum* y las pruebas serológicas las que cobran mayor importancia en sospecha de histoplasmosis diseminada; sin embargo, es la presencia de levaduras de *H. capsulatum* en la biopsia lo que confirma el diagnóstico. La elección de tratamiento, dosis y la duración dependen de la presentación clínica así como de la presencia de factores preexistentes, complicaciones y el estado inmunológico del paciente. Se presenta un caso que ejemplifica lo anterior, así como una revisión de la literatura.

**Palabras clave:** *Histoplasma capsulatum*, micosis sistémica, histoplasmosis de glándulas adrenales, histoplasmosis, micosis endémicas.

### Abstract

Histoplasmosis is an infection caused by inhaling spores of a dimorphic fungus called *Histoplasma capsulatum*. The soil rich in bird and bat droppings is their natural habitat, in which it exists in its mycelial form. The disease is endemic in the United States, Central and South America as well as Africa and Asia. The clinical presentation of histoplasmosis ranges from asymptomatic or self-limited to progressive widespread disease that could endanger life. The affection of adrenal glands is uncommon, however immunocompromised patients with impaired cellular immunity mainly are the most likely to have this form of disseminated infection. There are several methods for its diagnosis, detection of urinary *H. capsulatum* antigen and serological tests are those with major use in disseminated histoplasmosis suspected; however, diagnosis would be confirmed by presence of typical *H. capsulatum* yeast on the biopsy. The choice of treatment, doses and duration depend on the clinical presentation, pre-existing factors, complications and patient's immune status. We report of a case and literature review.

**Keywords:** *Histoplasma capsulatum*, systemic mycosis, adrenal histoplasmosis, histoplasmosis, endemic mycoses.

### Introducción

*Histoplasma capsulatum* fue descubierto a principios del siglo pasado (1905) durante la construcción del Canal de Panamá,<sup>1</sup> desde entonces se ha mantenido como causa

frecuente de infección en regiones asociadas con valles cerca de ríos, es endémico en ciertas áreas del Norte, Centro y Sudamérica así como África y Asia.<sup>2</sup> En México,

\*Residente de medicina interna

\*\*Jefe de medicina interna y cuidados intensivos

\*\*\*Médico internista

\*\*\*\*Médico infectólogo

Correspondencia: Ayala Gaytán Juan Jacobo  
Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad.

Departamento de Educación e Investigación en Salud.

Av. Hidalgo 2525 poniente, Colonia Obispado, Monterrey, Nuevo León, Méx. CP 64040.

Teléfono: (+52) 8117787405.

Dirección electrónica: [lujork@hotmail.com](mailto:lujork@hotmail.com).

las condiciones climáticas lo hacen un medio de cultivo óptimo para micosis, en el norte la coccidioidomicosis; en el sur, la paracoccidioidomicosis; y prácticamente en todo el país, la histoplasmosis.<sup>3</sup> Se desconocen cifras exactas de incidencia por estados, sin embargo, debido a las condiciones laborales, climáticas y recreativas los estados del centro y sur del país son los que más brotes de histoplasmosis han reportado.<sup>3</sup>

La histoplasmosis es una infección principalmente auto limitada pero puede causar una infección letal en pacientes con condiciones preexistentes. Se mantiene como una causa frecuente de infección oportunista en pacientes inmunodeprimidos por fármacos, diabetes mellitus (DM) o por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>4</sup> La severidad de la enfermedad está determinada por el número de conidias inhaladas y la respuesta inmune del huésped.<sup>2</sup>

La presentación clínica de la histoplasmosis puede clasificarse como pulmonar primaria, residual de la fase primaria (histoplasmosas) y diseminada progresiva.<sup>2,5</sup>

Los principales factores que incrementan el riesgo de una histoplasmosis diseminada son el síndrome de inmunodeficiencia adquirida con células CD4 por debajo de 150/mL, el uso de corticoesteroides y otros inmunosupresores, malignidades hematológicas y trasplante de órgano sólido.<sup>2</sup>

Las glándulas adrenales pueden involucrarse como parte de una infección diseminada.<sup>6,7</sup> Se estima que 1 de cada 2,000 casos diagnosticados como histoplasmosis tiene una presentación diseminada.<sup>8</sup> Sin embargo, la incidencia de casos de afección adrenal es limitada.<sup>9</sup>

Reportamos el caso de un paciente diabético con histoplasmosis en glándulas adrenales, destacamos los aspectos clínicos más importantes, así como los métodos con los que se llegó al diagnóstico, el tratamiento y su evolución; además efectuamos una revisión de la literatura.

## Caso clínico

Hombre de 55 años, minero de profesión y residente en la región carbonífera de Coahuila, diabético en tratamiento con hipoglucemiantes orales desde hace 6 años con mal apego al tratamiento. Inicia su padecimiento 7 meses previos a su ingreso al hospital con malestar general, pérdida de peso de más de 15 kg sin causa aparente, fiebre no cuantificada y diaforesis de predominio nocturno. La exploración inicial se reporta normal; exámenes de laboratorio: hemoglobina de 11.2 g/dL, hematocrito 35.4%, deshidrogenasa láctica 495 U/L (rango 240-480) y anticuerpos anti VIH negativos. Radiografía postero-anterior de tórax normal. Por la sospecha de neoplasia se solicita tomografía axial computarizada abdominal, la cual mostró crecimiento de ambas glándulas adrenales con densidades heterogéneas sugerentes de necrosis (figura 1). Se realizó biopsia percutánea de masa adrenal derecha que reportó macrófagos de amplio citoplasma ocupado por estructuras micóticas ovoides con halo claro que sugieren levaduras de *Histoplasma capsulatum* a la tinción de Gomori-Grocott (figura 2 y 3). Se pide interconsulta al servicio de infectología, que encuentra a la exploración una úlcera oral en borde lateral izquierdo

de la lengua y una alargada contralateral, de aproximadamente 0.7 centímetros de diámetro, indoloras, con bordes indurados y fondo de color blanco-amarillento las cuales el paciente refería tener meses de evolución y suponía eran consecuencia de procedimiento dental (figura 4). Se solicita antígeno de *H. capsulatum* en orina, en suero inmunodifusión, fijación de complemento y PCR.

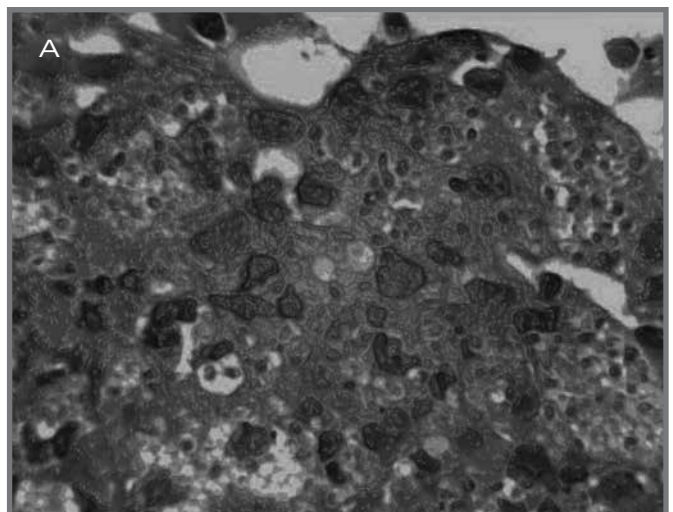
Figura 1

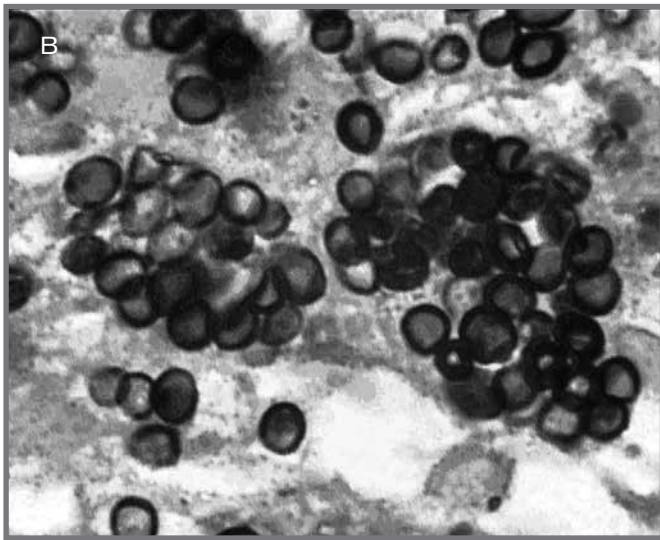
Tomografía axial computarizada simple abdominal con crecimiento de ambas glándulas adrenales, muestran densidades heterogéneas con áreas de menor densidad en su interior (flechas)



Figura 2 y 3

Cortes histológicos de glándula suprarrenal con tinción de PAS (ácido periódico de Schiff) (A) y Gomori-Grocott (B) con presencia de levaduras de *Histoplasma capsulatum*





**Figura 4**  
Presencia de úlcera oral en borde lateral izquierdo de la lengua (flecha), característica de la histoplasmosis diseminada progresiva



**Evolución y tratamiento:** se reportó el antígeno de *H. capsulatum* en orina negativo, inmunodifusión positiva para anticuerpo contra antígeno M, fijación de complemento con anticuerpos anti micelio 1:16 (positivo) y anticuerpos anti levadura menor de 1:8 (negativo). El PCR no detectado. Solicitamos además pruebas de función adrenal, las cuales se reportaron normales. Se inició tratamiento con anfotericina B complejo lipídico, 200 mg al día (3.0 mg/kg) durante 2 semanas, seguido de itraconazol, 200 mg 3 veces al día, durante 3 días, y posteriormente 200 mg, 2 veces al día. Su evolución fue rápidamente hacia la mejoría tanto clínica como de laboratorio. Actualmente continúa con tratamiento oral, el cual se mantendrá por un total de al menos 12 meses.

## Discusión

La histoplasmosis es una infección de distribución mundial causada por la inhalación de esporas del hongo *H. capsulatum*, existen dos variedades patógenas para el humano, *H. capsulatum* var *capsulatum* y *H. capsulatum* var *duboisii*, esta última sólo se presenta en África.<sup>2,4,10</sup> Las glándulas adrenales se involucran como parte de una infección diseminada y en raras ocasiones, como ocurrió en nuestro paciente, es el único sitio de enfermedad demostrable. El paciente no tenía infección por VIH, pero desde hace 6 años era diabético mal controlado; la incidencia reportada de histoplasmosis suprarrenal es de 2-5% en pacientes con SIDA y de 0.05% en VIH negativos y la presencia de diabetes mellitus se reporta como enfermedad subyacente.<sup>7,9</sup> Aunque la prueba cutánea de histoplasmina reactiva se distribuye igual entre hombres y mujeres, la enfermedad es cuatro veces más frecuente en hombres y no existen diferencias entre grupos raciales o étnicos.<sup>4</sup>

Las condiciones que favorecen el crecimiento de *H. capsulatum* son una temperatura promedio de 22° a 29° C, una precipitación anual de 35 a 50 pulgadas, y una humedad relativa del 67% al 87%. El organismo se encuentra típicamente a 20 centímetros de la superficie, y prefiere el suelo que es ácido, tiene un alto contenido de nitrógeno y de humedad. También hay una fuerte asociación entre la presencia de excretas de aves y guano de murciélagos. La interrupción del suelo por la excavación o la construcción es uno de los medios más comunes de liberar los elementos infecciosos que posteriormente se inhalan y eventualmente se instalan en vías respiratorias.<sup>4</sup> Todos los cuales fueron factores para que nuestro paciente adquiriera el hongo, dada su ocupación laboral.

El organismo tiene dos fases de crecimiento, la fase micelial y de levadura. La micelial presente a temperatura ambiente y la de levadura a 37° C o más. El periodo de incubación se encuentra entre 1 a 3 semanas.<sup>4</sup>

La infección se adquiere por vía respiratoria cuando las conidias llegan al alvéolo pulmonar donde se transforman a levaduras, que migran de forma intracelular siguiendo la vía linfática hasta alcanzar el torrente sanguíneo. Parasitan especialmente los órganos del sistema mono-histiocitario (pulmón, hígado, bazo, ganglios linfáticos, estructuras linfáticas del aparato digestivo). El hongo puede persistir en estado latente, y reactivarse si se deteriora la inmunidad celular.<sup>4,10</sup>

Las presentaciones clínicas se clasifican en: pulmonar primaria (asintomática, leve, moderada y grave), residual de la fase primaria (histoplasmosas) y diseminada progresiva (aguda, subaguda y crónica).<sup>2,5</sup> Ésta última se presentó en nuestro paciente con una evolución crónica. La diseminación crónica es vista casi exclusivamente en adultos previamente sanos. Al igual que en nuestro paciente, son comunes la fiebre y la pérdida de peso. Los hallazgos a la exploración pueden incluir hepatoesplenomegalia y úlceras orofaríngeas, las cuales son profundas, indoloras y frecuentemente confundidas con malignidad.<sup>8</sup> Nuestro paciente no cursaba con hepatoesplenomegalia, pero las úlceras llevaban varios meses de evolución sin referir molestias importantes. De acuerdo con los reportes

el paciente cursó con anemia, se reporta que las anormalidades en estudios de laboratorio incluyen anemia y leucopenia hasta en 40% de los casos. La característica más notable de la histoplasmosis diseminada progresiva es la presencia de lesiones focales en varios órganos, de los cuales el menos común son las glándulas adrenales, afectación que raras ocasiones (menos del 10%) produce insuficiencia.<sup>10</sup> En el paciente se efectuaron pruebas de funcionamiento no encontrando alteraciones.

Los hallazgos típicos más frecuentes en los estudios de imagen con histoplasmosis adrenal son incremento de tamaño en forma simétrica con áreas de necrosis de baja densidad y hemorragia.<sup>11,12</sup> Por lo anterior debe tenerse en cuenta como diagnóstico diferencial al encontrar incidentomas en estudios de imagen.<sup>13</sup>

Como ocurrió en nuestro caso, el diagnóstico definitivo de histoplasmosis se realizó con el aislamiento de *H. capsulatum* de fluidos corporales o tejidos mediante biopsia. Otros métodos incluyen tinciones histológicas, pruebas serológicas (determinación de bandas M y H, y la fijación de complemento), detección de antígeno, pruebas de hipersensibilidad tardía (intradermorreacciones) y pruebas moleculares (PCR). En sospecha de histoplasmosis diseminada progresiva cobran importancia la detección de antígeno urinario y las pruebas serológicas (cuadro 1).<sup>2,4,5,10</sup> El tratamiento de la histoplasmosis, dosis y duración del mismo depende de la presentación clínica así como de la presencia de factores preexistentes, complicaciones y el estado inmunológico del paciente (cuadro 2).<sup>14</sup>

**Cuadro 1**  
**Enfoque diagnóstico para histoplasmosis diseminada progresiva**

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cultivo</b>                | Se observa el crecimiento de micro y macroconidias espiculadas en 4-6 semanas. <i>H. capsulatum</i> se aísla frecuentemente de úlceras orofaríngeas. Los hemocultivos y mielocultivos son positivos en 50% de los casos.                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Histopatología</b>         | Se emplea tinción de melamina de plata o ácido peryódico-Schiff. Se observan levaduras intracelulares en frotis de sangre periférica en 40% de los casos agudos severos.                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Detección de antígenos</b> | Prueba diagnóstica. Se detectan antígenos en orina en 90% de los casos agudos y 80% en suero. La sensibilidad* del antígeno urinario es de 90% en pacientes VIH (+). Los cambios en niveles de antígenos pueden usarse como indicadores de respuesta a tratamiento.                                                                                                                                                            |
| <b>Pruebas serológicas</b>    | Existen dos pruebas serológicas, la inmunodifusión (ID) que utiliza antígeno M y H, y la fijación de complemento** (FC) que puede emplear antígenos micelial o levaduriformes. En la FC, títulos de 1:8 se consideran positivos y títulos de 1:32 sugieren el diagnóstico. La banda H se detecta en < 10% pero supone infección activa. La banda M se detecta en > 80% pero no discrimina entre exposición o infección activa. |
| <b>Pruebas moleculares</b>    | El papel de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) no se ha definido.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

\*Se desconocen datos de sensibilidad en pacientes inmunocompetentes.

\*\*La FC es menos específica debido a los falsos-positivos presentes en pacientes con linfoma, tuberculosis, sarcoidosis y otras micosis sistémicas. Ambas pruebas tienen una sensibilidad del 80%.

**Cuadro 2**  
**Recomendaciones de la Sociedad Americana para las Enfermedades Infecciosas (por sus siglas en inglés IDSA)**  
**para el tratamiento de la histoplasmosis**

| Presentación clínica                                                                                                                                                                                             | Esquema recomendado                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. Pulmonar aguda y crónica</b><br><br>1. Moderada a severa*<br>2. Leve a moderada**<br>3. Infección crónica cavitada                                                                                         | Anfotericina B (formulación lipídica <sup>▲</sup> ) 3.0-5.0 mg/kg al día por 1-2 semanas, seguido de itraconazol 200 mg, 3 veces al día, por 3 días; y posteriormente 200 mg, 2 veces al día, por 12 semanas <sup>†</sup>       |
| <b>B. Complicaciones</b><br><br>1. Pericarditis<br>2. Síndromes reumatológicos<br>3. Granuloma mediastinal<br>4. Fibrosis mediastinal***<br>5. Broncolitiasis***<br>6. Nódulos pulmonares***<br>(Histoplasmomas) | Itraconazol 200 mg, 3 veces al día, por 3 días, y posteriormente 200 mg, 2 veces al día, por 6-12 semanas solamente en pacientes a quienes se les administra corticoesteroides, o si el granuloma mediastinal es sintomático.   |
| <b>C. Progresiva diseminada <sup>†</sup></b>                                                                                                                                                                     | Anfotericina B (formulación liposomal <sup>▲</sup> ) 3.0-5.0 mg/kg al día IV por 1-2 semanas, seguido de itraconazol 200 mg, 3 veces al día, por 3 días; y posteriormente 200 mg, 2 veces al día, por 12 meses.                 |
| <b>D. Profilaxis en pacientes inmunodeprimidos</b><br><br>1. VIH (+) con CD4 < 150 cels/mm <sup>3</sup> en áreas endémicas                                                                                       | Itraconazol 200 mg al día                                                                                                                                                                                                       |
| <b>E. Histoplasmosis del SNC</b>                                                                                                                                                                                 | Anfotericina B (formulación liposomal <sup>▲</sup> ) 5.0 mg/kg al día por un total de 175 mg/kg dado por 4-6 semanas, seguido de itraconazol 200 mg, 3 veces al día, por 12 meses y hasta la resolución de anomalías en el LCR. |

\*Con presencia de infiltrados difusos, hipoxemia, insuficiencia respiratoria.

\*\*Sólo se recomienda iniciar tratamiento si los síntomas persisten por más de un mes.

\*\*\*Tratamiento anti fúngico no recomendado.

<sup>†</sup> Definida como cuadro clínico que no responde después de al menos 3 semanas de observación y que se asocia con hallazgos físicos o radiográficos y/o evidencia por laboratorio de involucro a tejidos extrapulmonares.

<sup>▲</sup> La formulación deoxicolato 0.7-1.0 mg/kg al día IV es una alternativa sólo en pacientes con bajo riesgo de nefrotoxicidad.

\* En la Infección crónica cavitada el tratamiento con itraconazol se extiende hasta 12-24 meses.

## Conclusión

La histoplasmosis es la micosis endémica más común que ocurre en todas las regiones de nuestro país, y una importante causa de morbilidad. La forma diseminada progresiva es una condición que se manifiesta como reactivación de una infección latente en pacientes inmunodeprimidos, y son las glándulas adrenales el sitio de presentación menos frecuente. En el caso que reportamos, es importante destacar la importancia del antecedente epidemiológico y laboral así como los factores que contribuyeron a su inmunosupresión. Si bien al inicio se pensó en neoplasia, los hallazgos por imagen obligaron a descartar un proceso infeccioso que posteriormente se confirmaría por biopsia.

Debemos recordar que vivimos en un país endémico para histoplasmosis y que un estado de inmunosupresión tan frecuente como la DM puede reactivar una infección de este tipo, la cual puede presentarse con cuadros clínicos muy inespecíficos que de no diagnosticarse a tiempo pueden dar lugar a complicaciones que pondrán en riesgo la vida.

En México existen pocos estudios acerca de histoplasmosis, por lo que esperamos que este caso abra el panorama diagnóstico del médico así como la iniciativa para realizar más investigación al respecto.

## Referencias

1. McKinsey DS, McKinsey JP. "Pulmonary Histoplasmosis". *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32: 735-744.
2. Kauffman CA. "Histoplasmosis". *Clin Chest Med* 2009; 30: 217-225.
3. Méndez-Tovar LJ. "Las micosis sistémicas en México". *Gac Med Mex* 2008; 144: 128-130.
4. Deepe GS, Jr. "Histoplasma capsulatum", (editado por) Gerald L. Mandell. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Filadelfia: Churchill Livingstone, 2005: 3305-3318.
5. Knox KS, Hage CA. "Histoplasmosis". *Proc Am Thorac Soc* 2010; 7: 169-172.
6. Rana C, Krishnani N, Kumari N. "Bilateral adrenal histoplasmosis in immunocompetent patients". *Diagn. Cytopathol* 2011; 39: 294-296.
7. Ahuja A, Mathur SR, Iyer VK, Sharma SK, Kumar N, Agarwal S. "Histoplasmosis presenting as bilateral adrenal masses: cytomorphological diagnosis of three cases". *Diagn. Cytopathol* 2012; 40: 729-31.
8. Valdés M, García E, Hernández J, Cabello R, Ávalos D, Lizaldi J. "Caso 1-2005-Hombre de 57 años con astenia, hiporexia, diaforesis, pérdida de peso y dolor lumbar de seis meses de evolución". *Médica Sur* 2005; 12:113-120.
9. Dwivedi MK, Piparsania B, Issar P, Dewangan L. "Disseminated Histoplasmosis Of Adrenal Gland". *Ind J Radiol Imag* 2006; 16:651-652.
10. Sánchez MA. "Histoplasmosis, la micosis del viajero". *Enf Inf Microbiol* 2009; 29(3): 111-116.
11. Carvalho FP, Curiati JA, Mauad T, Incerti MM, Jacob Filho W. "Bilateral adrenal nodules due to histoplasmosis in an elderly". *Braz J Infect Dis* 2007; 11: 160-2.
12. Larbcharoensub N, Boonsakan P, Aroonroch R, Rochanawutanon M, Nitiyanant P, Phongkitkarun S, et al. "Adrenal histoplasmosis: a case series and review of the literature". *Southeast Asian J trop Med public health* 2011; 42: 920-925.
13. Nine C, Maidana C, Koch F, Stegmüller B, May A, Catalano H. "Histoplasmosis suprarenal incidental". *Medicina* 2002; 62(6): 569-571.
14. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE et al. "Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America". *Clin Infect Dis* 2007; 45: 807-825.