

Artículo Original: Comportamiento del eje tiroideo en pacientes con diagnóstico positivo a leishmaniosis visceral canina.

Original Article: Thyroid axis behavior in patients with positive diagnosis of canine visceral leishmaniasis.

Nelson Maurenzig¹ MV Dip Medicina, Carlos Olivera¹ MV, Cainzos Romina¹ MV Especialista en Pequeños Animales, María Delgado¹ MV, Alexis Burna² MV DMV, Patricia Koscinczuk¹ MV DMV.

Recibido: 04 de Noviembre 2016
Aceptado: 14 de Febrero 2017

Resumen

A nivel hipotalámico-hipofisario, la concentración sérica de hormona tiroidea puede verse afectada en respuesta a enfermedades concurrentes. La leishmaniosis visceral canina es una enfermedad sistémica de gravedad variable que podría alterar dichas hormonas. Con el fin de observar y comparar el comportamiento del eje hipotalámico hipofisario tiroideo, se analizaron siete pacientes caninos, cuatro hembras y tres machos, entre tres y cinco años de edad, con diagnóstico clínico y de laboratorio positivo a leishmaniosis canina. Las determinaciones plasmáticas de tiroxina (T4 libre) se mantuvieron dentro de los límites normales para la especie (0,6-1,50 ng/dl), excepto en dos de los ellos: una hembra (1,80 ng/dl) y un macho (2,60 ng/dl). Con respecto a los niveles de la hormona tiroestimulante (TSH), también se hallaron entre los parámetros normales, con la excepción de un macho, en el que se encontró un nivel elevado (0.73 ng/dl). Si bien la medición de TSH y T4 libre se considera más representativa del estado tiroideo en perros con enfermedades concurrentes, no se evidenció disfunción alguna del eje hipotálamo hipofisario tiroideo en la mayoría de los casos analizados.

Palabras clave: hipotiroidismo, amastigote, protozoario, perro.

Abstract

A hypothalamic-pituitary level serum thyroid hormone may be affected in response to concurrent diseases. Canine visceral leishmaniasis is a systemic disease of varying severity that could alter these hormones. In order to observe and compare the behavior of the hypothalamic pituitary thyroid seven canine patients, four females and three males were analyzed, between three to five years old with positive clinical and laboratory diagnosis Leishmaniasis. Plasma determinations of thyroxine (FT4) remained within normal limits for the species (0.6 to 1.50 ng / dl), but two of them; a female (1.80 ng / dl) and a male (2.60 ng / dl). With regard to the levels of thyroid stimulating hormone (TSH) they were also found among the normal parameters, with the exception of a male was found in a little on developing (0.73 ng / dl). While measurement of TSH and free T4 is considered more representative of thyroid status in dogs with concurrent diseases, not dysfunction showed some hypothalamic pituitary thyroid in most of the cases analyzed.

Key words: hypothyroidism, amastigote, protozoan, dog.

¹ Cátedra de patología Médica, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Nordeste, Sargento Cabral 2139, Corrientes, Argentina.

² Cátedra de Patología General y Sistemática, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Nordeste, Sargento Cabral 2139, Corrientes, Argentina.

Introducción

La leishmaniosis visceral canina (LVC) es producida por *Leishmania chagasi*, un protozoario flagelado que invade el sistema fagocítico mononuclear. Esta patología parasitaria zoonótica es de importancia para la salud pública en países del Nuevo y Viejo Mundo. El perro es tanto una víctima como un reservorio de esta parasitosis y por ello el manejo de la enfermedad tiene las connotaciones clínicas del perro como paciente y las epidemiológicas como fuente de infección para los humanos.¹ La mayoría de los perros viven en las zonas endémicas donde se encuentran expuestos al parásito, pero sólo algunos de ellos desarrollan la enfermedad.² El factor más importante es la susceptibilidad del huésped, asociada a una deficiente respuesta mediada por células específica del parásito.^{3,4} Existe la posibilidad de que el hipotiroidismo fuera un factor predisponente para desarrollar leishmaniosis canina, a través de supresión de la inmunidad mediada por células;⁵ mientras que otros autores manifiestan que en perros positivos a leishmaniosis existe una infiltración de los macrófagos en la glándula tiroidea infectados con *L. chagasi*, pudiendo conducir a hipotiroidismo.⁶

La LVC es una enfermedad sistémica de gravedad variable; que puede disminuir las concentraciones de hormona tiroidea en la sangre provocando el síndrome de enfermo eutiroideo (SEE), es decir, la supresión de la concentración sérica de hormona tiroidea en respuesta a enfermedades concurrentes. La disminución de dicho parámetro puede provenir de la hiposecreción de TSH secundaria a supresión del hipotálamo o hipófisis, menor síntesis de tiroxina, reducción de la concentración o afinidad de las proteínas ligadoras circulantes. La resultante disminución de la tiroxina total y, en muchos casos de la T4 libre, se cree que representaría una adaptación fisiológica del cuerpo, con el objetivo de deprimir el metabolismo celular durante los periodos de enfermedad. Los procesos sistémicos definitivamente pueden inducir SEE en perros y disminución artificial de la concentración sérica de T4 y T4 libre, con aumento de la TSH hacia el rango hipotiroideo. Existe una correlación directa entre la intensidad de la enfermedad

y el grado de disminución de la concentración sérica de hormona tiroidea. Los procesos que con frecuencia se asocian incluyen enfermedad renal y hepática, insuficiencia cardíaca, infecciones pronunciadas, condiciones inmunomediadas y cetoacidosis diabética.⁷

En el inicio de la enfermedad, el perro con LVC manifiesta hiporexia, disminución de la actividad física y alteraciones dermatológicas. Mientras que en estados más avanzados de la enfermedad puede presentar fiebre, diarrea, anemia con hepatomegalia y esplenomegalia.¹

El hipotiroidismo es un trastorno multisistémico asociado a una disminución de la actividad de las hormonas tiroideas. El tipo primario es la causa más corriente de insuficiencia tiroidea en el perro. La mayoría de los casos se dan en pacientes mayores de un año.⁸ El 95 % se produce por destrucción de la propia glándula, pudiendo ser autoinmune del tipo citomediada (tiroiditis linfocítica o tiroiditis de Hashimoto y exceso de yodo), por atrofia idiopática (reemplazo de parénquima tiroideo por tejido adiposo) y, en menor número, por carcinomas tiroideos.^{9,10}

Las anomalías clínicas más constantes del hipotiroidismo en el perro adulto provienen del hipometabolismo celular y su efecto sobre el estado mental y actividad física, provocando aumento ponderal de peso.⁷ Luego, la sensibilidad de los tejidos a las hormonas tiroideas varía en el siguiente orden: reproductivos, óseos, neuromuscular y piel. Si bien la manifestación clínica de la enfermedad es de curso crónico, hay tejidos periféricos que perciben primero que otros esta deficiencia, desarrollando así un hipotiroidismo subclínico, que luego evolucionará a la forma clínica con sintomatología evidente.¹⁰ En consiguiente, podríamos suponer que pacientes con diagnóstico positivo a LVC presentarían un descenso concurrente de T4 L y TSH.

El propósito del presente artículo fue evaluar el comportamiento del eje hipotalámico hipofisario tiroideo en pacientes con diagnóstico positivo a LVC, y de esta manera contribuir a un mayor conocimiento sobre la repercusión de esta enfermedad emergente sobre dichas hormonas.

Materiales y Método

Para el presente estudio se analizaron siete pacientes caninos, cuatro hembras y tres machos, entre tres a cinco años de edad, con sintomatología clínica de LCV, confirmada mediante análisis serológico por método de inmunocromatografía directa, Kala-azar Detec® de Laboratorio Imbios (Fig. 1) y citología mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF) de médula ósea de la región condrocostal y nódulos linfoides poplíteos, utilizando aguja 25/8 (Fig. 2 y 3). Los frotis se fijaron con alcohol 96º y se colorearon con Giemsa.

Para la evaluación del eje tiroideo, se extrajo 5 ml de sangre venosa periférica de la vena cefálica antibraquial sin anticoagulante, con ocho horas de ayuno, para la medición de las hormonas tiroideas (T4 Libre y TSH), mediante ELISA para la especie canina.



Figura 1: Prueba de inmunocromatografía, tiras reactivas Kala-azar Detec®.



Figura 2: Citología mediante PAAF de Médula Osea, región condrocostal.

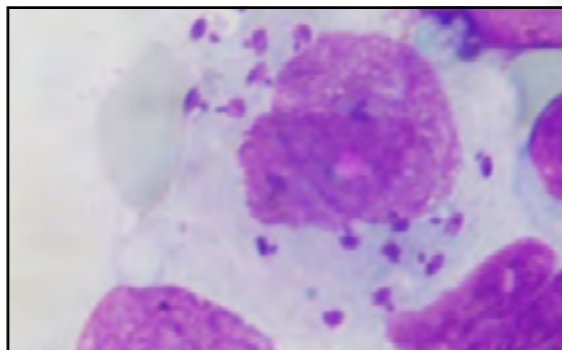


Figura 3: Frotis de médula ósea teñido con Giemsa, observado al microscopio con un aumento de 100 X, en aceite de inmersión. Se observan las morulas de Leishmania.

Resultados

Medición de hormonas tiroideas

Los resultados de la medición sérica de hormonas tiroideas en pacientes con LCV arrojaron los resultados presentados en la (Tabla 1).

Tabla 1: resultados de laboratorio de hormonas tiroideas (T4libre y TSH)

Paciente	Sexo	T4 libre ¹	TSH ²
1	Hembra	1.10 ng/dl	0.11 ng/dl
2	Hembra	1.80 ng/dl	0.10 ng/dl
3	Hembra	1.10 ng/dl	0.11ng/ml
4	Hembra	1.40 ng/dl	0.06ng/ml
5	Macho	2.60 ng/dl	0.01ng/ml
6	Macho	1.30 ng/dl	0.07ng/ml
7	Macho	0.73 ng/dl	0.73 ng/dl

¹Referencias: 0.6-1.5 ng/dl. ² Referencias: hasta 0.35 ng/ml

Mientras que para T4 un solo individuo arrojó valores superiores a los esperados para la especie (T4=2,6 ng/dl), el resto se mantuvo dentro del rango de referencia normal, siendo el promedio de 1,24 ng/dl.

En el caso de TSH, también se obtuvieron valores dentro del rango normal, excepto en un paciente macho que evidenció una TSH de 0.73 ng/dl. Destacamos que en el caso del paciente con T4 elevada, la TSH se mantuvo baja (0.01 ng/dl).

Discusión

En nuestros pacientes no hemos observado modificación del eje tiroideo, no

obstante se postula que existe la posibilidad de que los perros con LCV puedan desarrollar hipotiroidismo clínico o subclínico al afectarse las glándulas tiroides por un infiltrado con amastigotes.⁴

La T4 representa la mayor parte de la hormona tiroidea secretada por la glándula, con sólo cantidades reducidas de triyodotironina (T3). En circulación más del 99% de T4 se une a proteínas plasmáticas. La T4 libre, bioactiva, ejerce el servomecanismo negativo sobre la secreción de la TSH hipofisiaria, además de ingresar a las células de todo el cuerpo para transformarse en T3 y cumplir las funciones metabólicas correspondientes.⁷ El rango de concentración sérica de T4 se superpone entre los perros hipotiroideos y sanos. Esta característica se vuelve más evidente en los pacientes eutiroideos con enfermedad concurrente. A mayor valor de T4 basal, más probable es el eutiroidismo; así como, a menor valor, mayor probabilidad de hipotiroidismo, asumiendo que la anamnesis, signos físicos y datos clínicos patológicos también son compatibles con la enfermedad.⁹

Ningún estudio aislado confirma el diagnóstico definitivo de hipotiroidismo canino.⁹ Este se realiza mediante la medición de las hormonas tiroideas periféricas, y sobre todo la TSH, que es indicador de certeza de hipotiroidismo, de manera independiente de los niveles circulantes de T4.¹⁰ La implementación de un tratamiento requiere de la interpretación de T4 y TSH en conjunto. Por lo tanto, la interpretación correcta de los estudios de la función tiroidea es uno de los principales desafíos diagnósticos en endocrinología clínica canina.

Existen muchos factores que afectan la concentración sérica de hormona tiroidea y TSH endógena. La mayoría de estos factores reducen la primera y pueden aumentar la segunda, lo cual conduce a un potencial diagnóstico erróneo de hipotiroidismo si el clínico acepta los resultados fuera de contexto. Los factores más comunes que reducen la concentración sérica de hormonas tiroideas basal en los perros eutiroideos son las enfermedades concurrentes.⁷ Esto no fue lo observado en los pacientes evaluados, donde T4 fue normal

e incluso en un caso más alta que lo esperado mientras que TSH se mantuvo dentro del rango. El eje no se modificó en los pacientes positivos a LCV con sintomatología clínica.

En oportunidades la LCV cursa con manifestaciones cutáneas que pueden ser confundidas con hipotiroidismo, tales como alopecias apruríticas (Fig. 4) y mala calidad del manto piloso. Sin embargo, a medida que la enfermedad infecciosa progresa, se desarrolla una dermatitis exfoliativa generalizada; la alopecia va aumentando con el tiempo, sin bordes definidos y es posible observar una pérdida de pelo alrededor de los ojos dando el aspecto de un antifaz (Fig. 5). Junto con el adelgazamiento progresivo (Fig.4) es posible hallar úlceras dérmicas que son más frecuentes en las zonas de flexión, pero también se encuentran en los espacios interdigitales. Las uñas comienzan a crecer en forma desmedida (onicogrifosis) superando el desgaste natural (Fig. 6) y es común la aparición de poliadenopatías, sobre todo de los ganglios preescapulares y poplíteos. Otros signos como la conjuntivitis, el sangrado espontáneo por las narinas (Fig.7) las úlceras cutáneas o en la zona perianal. La fiebre y la diarrea son características de los estados avanzados de la enfermedad infecciosa. La hepatomegalia y esplenomegalia es un hallazgo común en las necropsias.¹En nuestro estudio los signos clínicos predominantes en todos los pacientes fueron la mala condición corporal, descamación furfurácea y onicogrifosis. Además en cuatro de ellos se presentaron úlceras en pabellones auriculares y otros dos con alopecia periorcular.



Figura 5: imagen de la alopecia periorcular en un paciente positivo a LCV.



Figura 4: imagen que muestra el adelgazamiento progresivo y las alopecias apruritas en un paciente con LCV



Figura 6: imagen del crecimiento desmedido de las uñas (Onicogriphosis).



Figura 7: imagen que muestra el sangrado espontaneo por las narinas.

En cambio, en el hipotiridismo del perro la sintomatología se relaciona con el metabolismo celular reducido. Hay reducción de la actividad física, provocando aumento ponderal de peso⁷ y alteraciones cutáneas y pilosas. Los signos tegumentarios clásicos incluyen alopecia troncal aprurítica simétrica bilateral que tiende a respetar cabeza y extremidades. La alopecia puede ser local o generalizada o simétrica o asimétrica, puede interesar al rabo (“cola de rata”) y a menudo comienza sobre los sitios de fricción. La seborrea y piodermia también son signos hipotiroideos comunes. Todas las formas de seborrea (seca, oleosa, dermatitis) son posibles. La seborrea y piodermia pueden ser focales, multifocales o generalizadas. El manto piloso en los perros hipotiroideos a menudo es opaco, seco y de fácil depilación. El recrecimiento piloso es lento. La hiperqueratosis conduce al desarrollo de escamas y caspa. También puede ser identificada la hiperpigmentación de grados variables. En los cuadros graves de hipotiroidismo, los mucopolisacáridos ácidos y neutros pueden acumularse en la dermis, fijar agua y causar el engrosamiento cutáneo (mixedema), la piel se espesa sobre todo en la frente y cara, produciendo un redondeamiento de la región temporal, hinchazón y engrosamiento de los pliegues cutáneos faciales y junto con la caída de los párpados superiores, el desarrollo de una “expresión facial trágica”.⁸

Si bien inicialmente, hipotiroidismo y leishmaniosis podrían entrar en un diagnóstico diferencial, a medida que los signos clínicos progresan, las enfermedades cursan con sintomatología diferentes. Más allá de esto, la medición del eje tiroideo resulta de interés en el diagnóstico definitivo. Destacamos que a diferencia de la bibliografía, no hemos encontrado modificación del eje en pacientes con LCV.

La medición de TSH canina y T4 libre se consideran más representativas del estado tiroideo en perros y no registramos modificaciones del eje asociado a enfermedades concurrentes, por lo menos con las pruebas clínicas de rutina. No descartamos la necesidad de realizar otras pruebas tales como la estimulación con factor de liberación de tirotrófina (TRH) y biopsias de

glandulas tiroides, ya que en caso terminales podría haber una destrucción de la glándula

por invasión de los amastigotes, complicando el cuadro clínico.

Referencias bibliográficas

- 1.- Travi, B. L. Leishmaniasis visceral canina. *Revista MVZ Córdoba*; 2000, 5(1): 29-32.
- 2.- Leontides LS, Saridomichelakis MN, Billinis C, Kontos V, Koutinas AF, Galatos AD, Mylonakis ME. A cross-sectional study of Leishmania spp. infection in clinically healthy dogs with polymerase chain reaction and serology in Greece. *Veterinary parasitology*; 2002, 109(1): 19-27.
- 3.- Quinnell RJ, Kennedy LJ, Barnes A, Courtenay O, Dye C, Garcez LM, Shaw MA, Carter SD, Thomson W, Ollier WER. Susceptibility to visceral leishmaniasis in the domestic dog is associated with MHC class II polymorphism. *Immunogenetic*; 2003, 52: 23-28.
- 4.- Saridomichelakis MN, Xenoulis PG, Chatzis MK, Kasabalis D, Steiner JM, Suchodolski JS, Petanides T. La función tiroidea en 36 perros con leishmaniasis causada por Leishmania infantum antes y durante el tratamiento con alopurinol con y sin antimonio de meglumina. *Veterinary Parasitology*; 2013, 197:22-28
- 5.- Franch J, Pastor J, Torrent E, Lafuente, Diaz-Bertrana MC, Munilla A, Durall I. Management of leishmanial osteolytic lesions in a hypothyroid dog by partial tarsal arthrodesis. *Veterinary Record: Journal of the British Veterinary Association*; 2004, 155(18): 559-562.
- 6.- Cortese L, Oliva G, Ciaramella P, Persechino A, Restucci B. Primary hypothyroidism associated with leishmaniasis in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*; 1999, 35(6): 487-492.
- 7.- Feldman EC, Nelson RW. *Endocrinología y Reproducción Canina y Felina*, 3ª ed., Inter-Médica. Argentina; 2007, 101-166.
- 8.- Castillo V, Rodriguez MS, Lalia J. Estimulación con TRH y evaluación de la respuesta de la TSH en perros. Su importancia en el diagnóstico de la enfermedad tiroidea subclínica (hipotiroidismo subclínico y tiroiditis autoinmune eutiroidea). *Revista Científica*; 2001, 11: 35-40.
- 9.- Duncan Basset JH, Harvey CB, Williams GR. Mechanism of thyroid hormone receptor specific nuclear and extra nuclear actions. *Mol Cell Endocrinol*; 2003, 213: 1-11.
- 10.- Kooistra HS, Diaz-Espineira M, Mol JA, Van den Brom WE, Rijnberk A. Secretion pattern of thyroid-stimulating hormone in dogs during euthyroidism and hypothyroidism. *Domestic Animal Endocrinology*; 2000, 18: 19-29.