

Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA: análisis epidemiológico, clínico, microbiológico e inmunológico de 26 pacientes

Marcelo E. Corti
Ricardo Negroni
Patricia Esquivel
María F. Villafaña

Unidad 10 y Unidad
de Micología
Hospital
de Infecciosas
F.J. Muñiz
Buenos Aires
Argentina

Resumen

Fundamento: La histoplasmosis diseminada (HD) en pacientes con sida puede ser el resultado de una infección aguda o de la reactivación de una infección latente y es mucho más grave en estos pacientes que en los portadores de otras inmunodeficiencias.

Objetivo: Evaluar las características epidemiológicas, clínicas microbiológicas e inmunológicas de la HD en pacientes con sida.

Métodos: Se efectuó un análisis retrospectivo que incluyó 26 pacientes con diagnóstico de HD asociada con el sida entre 1997 y 2001.

Resultados: La incidencia global de HD fue de 2,2%; todos los pacientes fueron varones, con una edad media de 37 años. Un 53,8% de ellos eran adictos a drogas intravenosas. La media de linfocitos T CD4 + al momento del diagnóstico fue de 21 cél/μL.

Comprobamos una elevada incidencia de lesiones mucocutáneas (53,8%) y los hemocultivos por el método de centrifugación-lisis fueron positivos en 53,8% de los pacientes.

La terapia antifúngica incluyó la administración de anfotericina B o itraconazol; aquellos pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral de gran actividad con posterioridad a la etapa aguda de la HD tuvieron un buen pronóstico. En estos casos es posible interrumpir la profilaxis secundaria una vez alcanzada la reconstitución inmunológica parcial.

Conclusión: La HD es una frecuente enfermedad marcadora del sida. Debe sospecharse ante la existencia de síntomas generales, compromiso respiratorio y, en nuestra experiencia, ante la presencia de lesiones cutáneas.

Palabras clave: Histoplasmosis diseminada. Sida. Lesiones cutáneas.

Summary

Background: Disseminated histoplasmosis (DH) can be the result of an acute infection or the reactivation of a latent infection and is much more serious in these patients than in persons with other immunodeficiencies.

Objective: We evaluated the epidemiological, clinical, microbiological, and immunological characteristics of DH in AIDS patients.

Methods: We conducted a retrospective study including 26 patients with diagnosis of DH associated with AIDS. All of

them were diagnosed at the Unit 10 of the Infectious Diseases F.J. Muñiz Hospital of Buenos Aires city between 1997 to 2001.

Results: The global incidence of DH was 2.2%; all patients were men, with a mean age of 37 years, and 53.8% of them were intravenous drug abusers.

The mean of CD4 counts at the time of diagnosis were 21 cel/μL.

We detected a high frequency of mucocutaneous lesions (53.8% of cases) and the blood cultures by lysis-centrifugation method were positive in 53.8% of patients. The antifungal treatment included amphotericin B or itraconazole; patients received HAART after the acute phase of DH had a good prognosis and in these cases is possible to discontinue the secondary prophylaxis.

Conclusions: DH is a frequent mycotic marker disease in AIDS patients. The disease should be suspected in the presence of general clinical manifestations, pulmonary signs and, in our experience, in the presence of skin lesions.

Key words: Disseminated histoplasmosis. AIDS. Skin lesions.

Introducción

La histoplasmosis es una micosis sistémica, endémica de zonas templadas o tropicales, debida al hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum*. Representa la segunda micosis sistémica potencialmente mortal que compromete a pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). *H. capsulatum* ha sido identificado en más de 50 países en todo el mundo, pero su predominio en América y África es manifiesto^{1,2}. Existen 2 variedades de este microorganismo:

H. capsulatum var. *capsulatum* agente etiológico de la histoplasmosis clásica o histoplasmosis capsulati y el *H. capsulatum* var. *duboisii*, productor de la histoplasmosis duboisii o histoplasmosis africana³.

Este hongo vive en la tierra, especialmente cuando ésta es de pH ácido, rica en restos orgánicos, particularmente heces de pájaros negros, aves de corral y

Correspondencia:
M.E. Corti
Puán 381 2°
CP C1406CQG
Buenos Aires. Argentina
E-mail:
marcelocorti@ciudad.com.ar

murciélagos. Las áreas endémicas presentan un clima subtropical o templado, con temperaturas medias anuales entre los 15°C y 22°C, con promedios pluviométricos de 1000 mm anuales, humedad relativa mayor del 60% y se sitúan en la vecindad de las grandes cuencas fluviales⁴. En el continente americano predomina en el centro-este de los EE.UU., la Serra do Mar en el sur de Brasil, la cuenca del Orinoco en Venezuela y la del Río de la Plata en la Argentina, Uruguay, Paraguay y sur de Brasil.

Ciertos recintos cerrados como grutas o cuevas habitadas por murciélagos, galpones con aves o gallineros, donde se mantienen condiciones ideales para el desarrollo del *H. capsulatum*, pueden dar origen a brotes epidémicos de diferente magnitud por la exposición simultánea de varias personas a esa fuente de infección masiva.

Los defectos en la inmunidad mediada por células favorecen la aparición de las formas diseminadas de la enfermedad, las que son particularmente graves en pacientes con linfomas que reciben quimioterapia, trasplantados renales y sujetos con sida⁵. En aquellas regiones en las cuales la histoplasmosis es endémica, su incidencia en pacientes con sida puede ser superior a la de la candidiasis orofaríngea y la criptococosis diseminada^{6,7}. Las formas diseminadas agudas de la enfermedad resultan de la reactivación de la infección latente y son mucho más graves en sujetos con sida que en personas con otras inmunodeficiencias⁷.

Esta micosis, que inicialmente no fue considerada una enfermedad marcadora de sida, cobró importancia cuando la pandemia producida por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo-1 (VIH-1) se extendió a zonas endémicas de histoplasmosis.

En este trabajo se analizan las características clínicas, epidemiológicas, microbiológicas e inmunológicas de la histoplasmosis diseminada en 26 pacientes con sida.

Material y métodos

Se evaluaron en forma retrospectiva las historias clínicas de 26 pacientes con diagnóstico de histoplasmosis diseminada asociada con el sida que fueron internados en la unidad 10 del hospital de infecciosas F.J. Muñiz entre los años 1997 y 2001.

Mediante fichas *ad hoc* se registraron los siguientes parámetros: edad, antecedentes epidemiológicos y de enfermedades previas, localizaciones de la enfer-

medad, métodos de diagnóstico, niveles de linfocitos T CD4 + al momento del diagnóstico de histoplasmosis, tratamientos implementados, evolución y supervivencia con o sin tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

El diagnóstico de histoplasmosis se confirmó por la visualización directa del hongo o su cultivo en medios apropiados de los materiales enviados al laboratorio de micología. Las muestras de esputo y lavado broncoalveolar fueron examinadas al microscopio óptico en fresco, previa coloración con Giemsa, a 100, 400 y 1000 aumentos, procediéndose luego al cultivo en tubos de ensayo con medio de Sabouraud con glucosa o miel y agar infusión de cerebro y corazón, a 28°C y 37°C.

Los hemocultivos se realizaron por medio de un procedimiento de lisis-centrifugación con saponina al 5%⁸; para tal fin, se extrajeron 8 ml de sangre que se colocaron en tubos para centrifugar y luego de dejarlos a temperatura ambiente, se los centrifugó a 2000 rpm durante 15 minutos. El sedimento obtenido se sembró en tubos con medio de Sabouraud y agar infusión de cerebro y corazón, incubándose a 28°C y 37°C durante 3 a 4 semanas.

Las muestras obtenidas por la escarificación de las úlceras o erosiones mucocutáneas se observaron en fresco y en extendidos teñidos con la coloración de Giemsa. Las biopsias mucocutáneas se cultivaron en medios para hongos con antibióticos⁹. En forma similar se procesaron los materiales provenientes de la aspiración o biopsia de la médula ósea así como las muestras obtenidas por la punción y aspiración ganglionar.

En cada enfermo se consignó además el valor de los recuentos de linfocitos T CD4 + por citometría de flujo al momento del diagnóstico de la histoplasmosis, las enfermedades marcadoras concomitantes, los hallazgos observados en la ecografía abdominal, la respuesta al tratamiento implementado (anfotericina B o itraconazol), y la supervivencia u óbito durante la internación.

Finalmente se evaluó la evolución en aquellos pacientes que recibieron TARGA luego de superada la etapa aguda de la enfermedad.

Resultados

Durante el período comprendido entre 1997 y 2001 se registraron 1230 internaciones; en 26 pacientes (2,2%) se efectuó el diagnóstico de histoplasmosis

diseminada aguda (Tabla 1). Todos eran varones, presentaban serología reactiva para VIH-1 por ELISA y Western blot y ninguno recibía esquemas de TARGA antes del desarrollo de la infección oportunista. La edad media fue de 37 años; 14 pacientes (53,8%) eran adictos a drogas endovenosas, 6 (23%) eran homosexuales y 7 (27%) heterosexuales. Once pacientes habían padecido otras enfermedades marcadoras del sida; la más frecuente fue la tuberculosis en el 19,2% de los casos. El nivel de linfocitos T CD4 + fue inferior a 100 células/μL en todos los pacientes, con una media al momento del diagnóstico de 21 células/μL.

Los hemocultivos resultaron positivos en 14 de ellos (53,8%); además, en 7 de los pacientes (26,9%) fueron el único sitio de aislamiento del *Histoplasma capsulatum*. La escarificación de lesiones mucocutáneas permitió la detección del hongo en 14 casos (53,8%), y en 7 muestras (26,9%) fue el único método que permitió confirmar el diagnóstico. El estudio de las muestras obtenidas por aspiración y biopsia de la médula ósea mostró el desarrollo de *H. capsulatum* en 2 casos (7,6%). Finalmente, en 8

pacientes (30,7%) fueron positivas las muestras de esputo y en un caso (3,8%) se obtuvo desarrollo en el material obtenido por aspirado ganglionar (Tabla 2).

Los hallazgos más frecuentes en la ecografía abdominal fueron: hepatosplenomegalia en 11 casos (42,3%), hepatomegalia aislada en 6 (23%) y esplenomegalia en 2 (7,6%).

Durante la internación, se comprobaron las siguientes enfermedades marcadoras concomitantes: 5 episodios de neumonía por *Pneumocystis carinii*, 2 casos de micobacteriosis atípica diseminada, 2 de retinitis por citomegalovirus, 2 de criptococosis, un caso de toxoplasmosis cerebral y uno de tuberculosis diseminada.

De los 26 pacientes incluidos en esta evaluación, 14 (53,8%) recibieron tratamiento con anfotericina B y 12 (46,2%) con itraconazol. La anfotericina B se administró a la dosis de 0,8 mg/kg/día por vía intravenosa, hasta completar una dosis total acumulada de 40 mg/kg, y el itraconazol a razón de 400 mg/día por vía oral.

En relación con la evolución (Tabla 3), 7 pacientes (27%) fallecieron durante la etapa aguda de la enfermedad, 5 (19,2%) durante el primer año posterior al diagnóstico de la histoplasmosis y 2 (7,6%) en el transcurso del segundo año. Ninguno de los pacientes fallecidos recibió TARGA con posterioridad al alta hospitalaria. Seis pacientes no efectuaron controles posteriores al egreso hospitalario. Finalmente, en 6 sujetos (23%) se inició TARGA luego de superada la etapa aguda de la enfermedad; 5 (19,2%) de ellos presentan en la actualidad carga viral indetectable para VIH-1, en 3 (11,5%) se suspendió la profilaxis secundaria con itraconazol por haber alcanzado niveles de linfocitos T CD4 + mayores a 200 células/μL en tanto 2 (7,6%) se mantienen con itraconazol a la dosis de 200 mg/día. El paciente restante falleció a los dos años del diagnóstico de histoplasmosis, sin respuesta a la TARGA.

Discusión

La histoplasmosis ha sido reconocida como una infección oportunista en pacientes con sida desde los primeros años de la epidemia. La forma clínica que se observa en estos sujetos es la diseminada aguda y se incluye entre las patologías marcadoras del síndrome. No resulta claro si la patogenia de la histoplasmosis diseminada en pacientes con sida responde a una infección aguda o a la reactivación de una infección latente, pero se considera que am-

Tabla 1.
Incidencia
de histoplasmosis
en pacientes internados
entre 1997 y 2001

Año	Total de pacientes	Pacientes con histoplasmosis	Incidencia (%)
1997	257	3	1,1
1998	236	3	1,2
1999	237	5	2,1
2000	249	10	4,0
2001	251	5	2,0
Total	1230	26	2,2

Tabla 2.
Muestras en las que
se identificó *H. capsulatum*

	N° de pacientes +	% del total de pacientes
Hemocultivos	14	53,8%
Piel y mucosas	14	53,8%
Esputo	8	30,7%
Médula ósea	2	7,6%
Ganglio	1	3,8%

Tabla 3.
Evolución de pacientes
con sida e histoplasmosis
diseminada

Evolución	N° de pacientes	Porcentaje (%)
Obito en internación	7	27
Mortalidad al año	5	19
Mortalidad a 2 años	2	8
Mortalidad > 2 años	1	4
Control y TARGA	5	19
Desconocida	6	23
Total	26	100

bos mecanismos pueden estar presentes. En áreas endémicas, los episodios de histoplasmosis diseminada podrían responder a primoinfecciones, reinfecciones o reactivaciones. La incidencia global de histoplasmosis asociada al sida es de 0,9%, pero esta proporción aumenta de manera considerable en áreas endémicas. Así, dentro de los EE.UU. la incidencia global es del 4%, pero en zonas con alta endemicidad como Indiana, es del 27%¹⁰. En la Argentina, aproximadamente el 4% de los pacientes con sida presenta histoplasmosis^{11,12}. Sobre 120 casos de histoplasmosis diagnosticados en el hospital de Infecciosas F.J. Muñiz entre los años 1983 a 1992, 53 fueron formas diseminadas asociadas con la infección por VIH-1¹³. En la serie analizada la incidencia fue de 2,2%.

En relación con los aspectos epidemiológicos, e igual que en otras series, pudimos comprobar un marcado predominio de enfermos con antecedentes de adicción a drogas endovenosas (50% de los casos).

Clínicamente esta forma de histoplasmosis se caracteriza por presentar síntomas que corresponden a las formas diseminadas agudas, en las cuales predominan las manifestaciones generales de un cuadro infeccioso inespecífico. Sin embargo, un 10% a 20% de los pacientes, especialmente en áreas endémicas, se presentan con las características de un shock séptico con fiebre, hipotensión, fallo hepático y renal, distrés respiratorio y coagulación intravascular, con elevada mortalidad¹⁴.

Los pacientes suelen ser más jóvenes que los que padecen otras formas de histoplasmosis diseminada, con un promedio de edad 31,5 años vs. 55,1 años (en nuestra serie, la edad promedio fue de 37 años). Las manifestaciones clínicas observadas en más del 40% de los pacientes incluyen: fiebre prolongada, astenia, anorexia, pérdida de peso, lesiones cutáneas pápulo-ulcerosas, úlceras bucofaríngeas, tos, disnea y expectoración mucopurulenta, hepatomegalia, esplenomegalia y adenomegalias (Figura 1). Con menor frecuencia se observan úlceras perianales induradas, compromiso laríngeo, digestivo y del sistema nervioso central^{15,16}.

En Sudamérica, el 70% de los pacientes presentan lesiones cutáneas o mucosas. Las manifestaciones cutáneas son variadas; las más frecuentes tienen un aspecto pápulo-necrótico, acneiforme, moluscoide o variceliforme (Figura 2). En la serie analizada, el 53,8% de los pacientes presentaron lesiones cutáneas en las que se pudo identificar a *Histoplasma capsulatum*.

La escarificación de las úlceras o erosiones tegumentarias (Figura 3) es útil para llevar a cabo un citodiag-

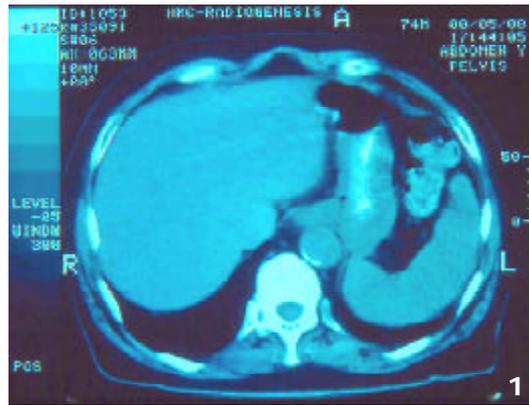


Figura 1. Ecografía abdominal mostrando la hepatoesplenomegalia y adenomegalias retroperitoneales



Figura 2. Lesiones cutáneas moluscoideas y acneiformes en un paciente con histoplasmosis diseminada aguda asociada al sida

nóstico de Tzanck, empleando el colorante de Giemsa y cultivos en medios con antibióticos, que permite el diagnóstico en aproximadamente el 70% de los casos^{9,11,15,17-21}. En nuestra experiencia, la localización de estas lesiones predomina en la cara, cuello y tórax¹⁵. Su aspecto a veces poco llamativo y el hecho de ser asintomáticas en la mayoría de los casos, son motivos para que estas lesiones pasen con frecuencia inadvertidas^{9,11,15} (Figura 4). Puga, *et al.* comprueban lesiones cutáneas en el 82% de los pacientes con histoplasmosis diseminada y sida²². Del mismo modo, en Uruguay, Mansilla, *et al.* observan

lesiones cutáneas en el 77% de estos pacientes²³. La razón para explicar esta diferencia en la frecuencia de lesiones cutáneas según las distintas regiones es desconocida; sin embargo, debe destacarse la importancia de escarificar o biopsiar todas aquellas lesiones sospechosas. Las lesiones mucosas son menos comunes que las cutáneas; en especial comprometen la orofaringe (Figura 5) y la laringe, pero proporcionan una posibilidad importante para el diagnóstico no invasor.

Las manifestaciones secundarias al compromiso del aparato respiratorio son muy frecuentes e incluyen tos productiva con expectoración mucopurulenta, disnea

y en la radiografía de tórax, infiltrados micronodulillares de tipo milar similares a los de la tuberculosis. El *Histoplasma capsulatum* puede identificarse en esputo y en material obtenido por lavado broncoalveolar con los métodos habituales para el diagnóstico directo y los cultivos. En esta serie, el agente pudo aislarse en las secreciones respiratorias en 8 casos.

El compromiso del sistema nervioso central (SNC) se presenta en menos del 10% de los casos, como una meningoencefalitis a líquido cefalorraquídeo (LCR) claro con compromiso de pares craneanos, en forma similar a la tuberculosis o criptococosis. Su diagnóstico es difícil dado que el *H. capsulatum* es sólo raras veces cultivado en ese material. El reconocimiento de esta localización se basa en la observación de una histoplasmosis diseminada con compromiso meningoencefálico que revierte con el tratamiento antifúngico específico. En este sentido debe tenerse en cuenta que un 5% a 10% de los pacientes con histoplasmosis diseminada y sida presentan también criptococosis. Por este motivo el estudio del LCR debe ser siempre muy minucioso y debe incluir la determinación de la antigenorraquia para *Cryptococcus neoformans*²⁴.

Los estudios del tubo digestivo han permitido el reconocimiento de lesiones que comprometen el duodeno y fundamentalmente el colon^{25,26}.

Figura 3.
Lesión úlcero-necrótica
de cara por *H. capsulatum*
en un paciente
VIH positivo con
histoplasmosis diseminada



Figura 4.
Lesiones papulosas
causadas por *Histoplasma*
capsulatum



Figura 5.
Lesión ulcerosa de paladar
en un paciente con sida
e histoplasmosis
diseminada



La mayor parte de los pacientes presentan, durante el curso de la histoplasmosis, otras afecciones frecuentes en pacientes con sida. Las más común en esta serie fue la neumonía por *Pneumocystis carinii* que, como hemos podido comprobar, puede comprometer el pulmón al mismo tiempo que la histoplasmosis²⁷.

La histoplasmosis diseminada se asocia con frecuencia con enterocolitis y bacteriemia por *Salmonella*, apoyando la teoría de que la infección fúngica provoca un bloqueo del sistema monocítico-histiocitario que predispone a la salmonelosis, igual que ocurre en el kala-azar²⁸.

En cuanto a los métodos de diagnóstico, debemos destacar que los hemocultivos realizados de acuerdo con la técnica ya descrita, presentan resultados positivos en 50% a 70% de los pacientes con histoplasmosis y sida y, en alrededor del 20% de ellos, constituyen el único elemento para el diagnóstico^{8,27,29,30}. En la serie analizada se obtuvo desarrollo en el 53,8% de los hemocultivos y en 26,9% de los pacientes resultó el único elemento para confirmar el diagnóstico.

La observación microscópica del *Histoplasma capsulatum* en la capa de leucocitos de la sangre venosa ha sido señalado como un procedimiento de diagnóstico útil; sin embargo, en nuestra experiencia, tiene muy bajo rédito y su procesamiento implica un cierto riesgo operativo para el laboratorista³¹.

Los mielocultivos y las biopsias de médula ósea son con frecuencia positivas, aunque su realización no se practica en forma sistemática.

Debe tenerse en cuenta que, dado el curso agudo de esta forma de histoplasmosis, la identificación del agente causal en el examen microscópico directo con la coloración de Giemsa de los diferentes materiales enviados al laboratorio de micología posee una gran importancia y brinda un alto rendimiento para el diagnóstico (Figura 6). En cambio, la detección de anticuerpos específicos por pruebas de fijación del complemento, inmunodifusión en gel de agar y contraelectroforesis, que son habitualmente positivas en las histoplasmosis diseminadas no asociadas con el sida, dan resultados negativos en el 40% de los pacientes HIV positivos que padecen esta micosis. El empleo de una técnica de ELISA con antígeno citoplasmático de la fase levaduriforme para la detección de anticuerpos brindó resultados positivos en el 77% de los casos^{8,32}.

El tratamiento inicial de esta micosis sistémica se realiza con anfotericina B por vía intravenosa, a razón de 0,8 mg/kg/día, hasta completar una dosis

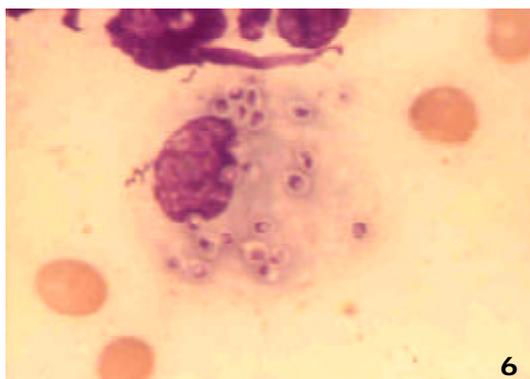


Figura 6. Extendido del material obtenido por escarificación de las lesiones cutáneas mostrando macrófagos con elementos levaduriformes de *H. capsulatum* en su interior. (Tinción de Giemsa 1000x)

total acumulada de 40 mg/kg, o con itraconazol por vía oral, a la dosis de 400 mg/día^{33,34}. Debe preferirse la anfotericina B en pacientes muy graves, en aquellos con compromiso neurológico, los que tienen manifestaciones digestivas como vómitos o diarrea que pueden modificar la absorción del itraconazol y en los que presentan, simultáneamente, tuberculosis y deben recibir rifampicina. El itraconazol ha permitido obtener la remisión clínica en el 75% de los enfermos tratados y la mejoría comienza a observarse entre los 10 y 15 días de iniciada la terapia. Es además la droga de elección para el tratamiento supresivo hasta que la TARGA permita la reconstitución inmunológica, al menos parcial, de los pacientes. En este caso, la dosis es de 100 a 200 mg/día^{35,36}. Graybill comprobó que el itraconazol presenta una eficacia similar a la anfotericina B con una toxicidad mucho menor².

También se han observado resultados favorables con el empleo de fluconazol por vía intravenosa u oral en altas dosis. El primer día se indican 1200 a 1600 mg para luego continuar con la mitad de la dosis inicial durante al menos 8 semanas. No obstante, se considera que sus resultados son inferiores a los obtenidos con itraconazol³⁷. El fluconazol puede ser de particular ayuda en el tratamiento de los pacientes con compromiso neurológico debido a esta micosis o en aquellos que presentan en forma concomitante criptococosis del SNC, debido a su buen pasaje a través de la barrera hematoencefálica³⁸. Dada la buena respuesta al tratamiento con itraconazol o con anfotericina B desoxicolato, la anfotericina B liposomal, así como la asociada con otros transportes lipídicos, es poco utilizada debido a su elevado costo. Sin embargo está indicada en pacientes graves con insuficiencia renal o en aquellos en los que los tratamientos previos hayan fracasado^{39,40}.

La supervivencia de los enfermos es más prolongada de la que presentan aquellos con criptococosis y pocos

fallecen como consecuencia directa de la histoplasmosis.

La histoplasmosis diseminada sigue siendo una infección oportunista frecuente en pacientes con infección por HIV-1 que desconocen su condición de infectados por el retrovirus o en aquellos en los que fracasa la TARGA, o que la terapia antirretroviral lleva poco tiempo de iniciada o, finalmente, en los que muestran escasa o nula adherencia a esta terapia⁴¹⁻⁴³. Sin embargo, igual que se ha observado con otras infecciones oportunistas, el pronóstico de la histoplasmosis diseminada se ha modificado a partir del año 1996 en que se implementó la denominada TARGA. En esta serie, 5 de 6 pacientes que recibieron esquemas de TARGA con posterioridad a la etapa aguda de la histoplasmosis permanecen vivos, no han presentado nuevas complicaciones oportunistas y en 3 de ellos se ha suspendido la profilaxis secundaria luego de haber alcanzado niveles de linfocitos T CD4 + mayores a 200 células/μL en 3 determinaciones sucesivas con carga viral plasmática indetectable con técnica ultrasensible.

Bibliografía

- Rubinstein P, Negroni R. Histoplasmosis. En: Rubinstein P, Negroni R, editors. *Micosis Broncopulmonares del Adulto y del Niño*. Buenos Aires: Ed. Beta, 1981;249-90.
- Graybill JR. Histoplasmosis and AIDS. *J Infect Dis* 1988; 85:623-6.
- George RB, Penn RL. Histoplasmosis. En: Sarosi GA, Davies SF, editors. *Fungal Diseases of the Lung*. New York: Grune & Stratton, 1986;69-85.
- Negroni R, Taborda A, Benetucci J, Da Bouza J, Macías J. Manifestaciones cutáneo-mucosas de la histoplasmosis en pacientes con SIDA. *Rev Arg Dermatol* 1990; 71:71-8.
- Johnson PC, Khardori N, Najjar AF, Butt F, Mansell PW, Sarosi GA. Progressive disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988;85:152-8.
- Wheat LJ, Slama TG, Zeckel ML. Histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1985;78:203-10.
- Nubaniti G, Armstrong D. Fungal infections in AIDS: Histoplasmosis and coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 1988;2:447-56.
- Bianchi M, Robles AM, Vitale R, Helou S, Negroni R. The usefulness of blood culture in diagnosis HIV-related systemic mycoses: evaluation of manual lysis-centrifugation method. *Medical Mycology* 2000;38:77-80.
- Negroni R. Avances en el diagnóstico de las micosis profundas. *Rev Arg Micol* 1994;17:3-13.
- Wheat LJ. Histoplasmosis in Indianapolis. *Clin Infect Dis* 1992;14(suppl 1):S91-9.
- Negroni R, Robles AM, Arechavala A, Taborda A. Histoplasmosis diseminada en pacientes con sida, su evolución y tratamiento. *Rev Arg Micol* 1991;14:5-12.
- Sarosi GA, Jonson PC. Disseminated histoplasmosis in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1992;14(suppl 1):S60-7.
- Negroni R, Robles AM, Arechavala A. Histoplasmosis progresiva. Estudio en un lapso de 10 años. *Rev Arg Micol* 1994;17:14-21.
- Hajjeh RA. Disseminated histoplasmosis in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;21(Suppl 1):S108-10.
- Corti ME, Cendoya CA, Soto I, Esquivel P, Trione N, Villafañe MF, et al. Disseminated histoplasmosis and AIDS: Clinical aspects and diagnostic methods for early detection. *AIDS patient care and STDs* 2000;14:149-54.
- Stover DE, White DA, Romano PA, Gellene RA, Robeson WA. Spectrum of pulmonary diseases associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1985;78:429.
- Dietrich PY, Pugin P, Regamey C, Bille J. Disseminated histoplasmosis and AIDS in Switzerland. *Lancet* 1986; 2:752.
- Hernandez DE, Morgenstern J, Weiss E, Planas G, Ruiz A, Olavarria R, et al. Cutaneous lesions of disseminated histoplasmosis in a Haitian man with the acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Dermatol* 1986;25: 117-8.
- Studdard J, Smedd WF, Taylor MR. Cutaneous histoplasmosis. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:689.
- Dijkstra JW. Histoplasmosis. *Dermatol Clin* 1989;7: 251-8.
- Hazeburst JA, Vismar HF. Histoplasmosis presenting with unusual skin lesions in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Br J Dermatol* 1985;113:345-8.
- Puga L, Monticelli A, Levi Hara G, Negroni R, Carnevale S. Disseminated histoplasmosis in AIDS patients. 12th International Conference on AIDS, Geneva, 1998. [Abstract 22224].
- Mansilla M, Dutra da Silveira AD, Laca HN, Ballesta R, Braselli AT. Clinical manifestations of AIDS-associated histoplasmosis in Uruguay. 12th International Conference on AIDS, Geneva, 1998. [Abstract 22227].
- Arechavala AI, Robles AM, Negroni R, Bianchi M, Taborda A. Valor de los métodos directos e indirectos de diagnóstico en las micosis sistémicas asociadas al SIDA. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1993;35:163-9.
- Halline AG, Maldonado-Lutimirsky M, Ryoo JW, Pau A, Pursell K. Colonic histoplasmosis in AIDS: unusual

- endoscopic findings in two cases. *Gastrointestinal Endoscopy* 1997;45:199-204.
26. Raza J, Harris MT, Bauer JJ. Gastrointestinal histoplasmosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Mount Sinai J Med* 1996;63:136-40.
 27. Corti M, Esquivel P, Villafañe MF, Soto I, Masini R. Acute disseminated histoplasmosis and *Pneumocystis carinii* pneumonia in a patient with AIDS. 12th International Conference on AIDS, Geneva, 1998. [Abstract 22228].
 28. Wheat LJ, Rubin RH, Harris NL. Systemic salmonellosis in patients with disseminated histoplasmosis. *Arch Intern Med* 1987;147:561-3.
 29. Kiehn TE, Wong B, Edwards FF, Armstrong D. Comparative recovery of bacteria and yeast from lysis-centrifugation and a conventional blood cultura system. *J Clin Microbiol* 1983;18:300.
 30. Bille J, Stockman L, Roberts G. Evaluation of a lysis-centrifugation system for recovery of yeasts and filamentous fungi from blood. *J Clin microbiol* 1983;18:469.
 31. Bianchi M, Negroni R, Robles AM, Arechavala A, Helou S, Corti ME. Comparative study of three blood culture systems for the diagnosis of systemic mycoses associated with AIDS. *J Med Mycol* 1997;7:134-6.
 32. Negroni R, Iovannitti C, Arechavala A, Carnevale S, Euguchi K. Preparación y estudio de un exoantígeno de la fase levaduriforme de *Histoplasma capsulatum* para reacciones serológicas. *Rev Iberoamer Micol* 1998;15:282-5.
 33. Daar E, Meyer R. Medical management of AIDS patients. Bacterial and fungal infections. *Med Clin North Am* 1992;76:173.
 34. McKinsey D. Histoplasmosis in AIDS: Advances in management. *AIDS patient care STDs* 1998;12:775-81.
 35. Hecht FM, Wheat J, Korzun AH, Hafner R, Skahan KJ, Larsen R, *et al.* Itraconazole maintenance treatment for histoplasmosis in AIDS: a prospective multicenter trial. *J Acq Immune Defic Syndr and Human Retroviral* 1997;16:100-7.
 36. Zacarías F, Schmuñis G, Cuchi P, Weissenbacher M. Pautas para la prevención de infecciones oportunistas en personas con VIH o SIDA en América Latina y el Caribe. OPS-OMS. *Boletín OPS* 1996;121:5-45.
 37. Wheat LJ, Hafner RE, Korzun AH, Limjoco MT, Spencer P, Larsen R, *et al.* Itraconazole therapy of histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1995;98:336-42.
 38. Wheat J, Mc Whinney S, Hafner R, Mc Kinsey D, Chen D, Korzun A, *et al.* Treatment of histoplasmosis with fluconazole in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1997;103:223-32.
 39. Graybill JR. The future of antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 1996;22 (Suppl. 2):166-78.
 40. Rieg GK, Shah PM, Helm EB, Just-Nubling G. Successful therapy of disseminated histoplasmosis in AIDS with liposomal amphotericin B. *Mycoses* 1999;42:117-20.
 41. Ledergerber B, Egger M, Opravi I M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M, *et al.* Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 1999;353:863-8.
 42. Michelet C, Arvieux C, Francois C, Besnier JM, Rogez JP, Breux JP, *et al.* Opportunistic infections occurring during highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 1998;12:1815-22.
 43. Rodríguez-Rosado R, Soriano V, Dona C, Gonzalez-Lahoz J. Opportunistic infections shortly after beginning highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 1998;3:229-31.