

HISTOPLASMOSIS DISEMINADA EN PACIENTES HIV/SIDA. BUENOS AIRES, 2009-2014

ADRIANA G. LÓPEZ DANERI¹, ALICIA ARECHAVALA², CRISTINA A. IOVANNITTI¹, MARÍA TERESA MUJICA¹

¹Centro de Micología, Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, ²Unidad Micología, Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco Javier Muñiz, Buenos Aires, Argentina

Resumen Durante 2009-2014, en nuestro hospital fueron diagnosticados 171 casos de histoplasmosis en pacientes con HIV/sida: 64 en 2009-2011, y 107 en 2012-2014. El mayor número de casos durante el segundo trienio no tuvo relación con la infección por HIV, cuya tasa de diagnóstico permaneció estable. La relación hombre/mujer fue 3.7:1 y la edad media 37.4 años. Al diagnóstico, solo 54/171 (31.6%) recibían TARGA y el recuento de linfocitos T CD4+ varió entre 4 y 264 células/ μ l. El 64.3% (n = 110) presentó lesiones cutáneas (pápulas ulceradas o "moluscoides") positivas para *Histoplasma capsulatum* al examen microscópico con tinción Giemsa. Siguieron en frecuencia las manifestaciones respiratorias y el lavado broncoalveolar fue positivo en 41/171 (24.0%) pacientes. Las imágenes radiológicas más frecuentes en orden decreciente fueron patrón miliar, infiltrados intersticiales y condensaciones focales. Se aisló *H. capsulatum* en 82 (58.2%) de los 141 hemocultivos realizados. No hubo diferencia significativa entre el rendimiento diagnóstico del hemocultivo y el de las escarificaciones cutáneas (p = 0.6164). Otras infecciones oportunistas previas o concomitantes con la histoplasmosis se observaron en 70/171 (40.9%). Se registró asociación con tuberculosis en 16/171 (9.4%) y un aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* resultó multirresistente. La gravedad del caso determinó el tratamiento con anfotericina B desoxicolato en 115 (67.3%), con itraconazol en 43 (25.1%), y con terapias combinadas en 14 (8.2%). La letalidad fue 19.9% (34/171). La mayor prevalencia en el segundo trienio debe alertar a la comunidad médica a considerar el diagnóstico de la histoplasmosis en pacientes con HIV/sida para disminuir la mortalidad.

Palabras clave: histoplasmosis, HIV, sida

Abstract *Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. Buenos Aires, 2009-2014.* A retrospective study was carried out on 171 cases of disseminated histoplasmosis diagnosed in HIV/AIDS patients during the period 2009-2014. Although HIV diagnosis rates remained stable over the study period, a sensible increase in the number of histoplasmosis cases was observed in the last three years. Disseminated histoplasmosis was prevalent in males with an average age of 37.8 years. At diagnosis, only 54/171 (31.6%) were receiving HAART, and CD4+ T-lymphocyte counts ranged from 4 to 264 cells/ μ l. Cutaneous lesions, including ulcerated papules or molluscoid plaques, were present in 110/171 (64.3%), with *Histoplasma capsulatum* being observed in all skin scraping specimens upon Giemsa staining. Respiratory manifestations were second in frequency with bronchoalveolar lavage showing a high diagnostic performance. Radiological findings included milliary patterns, interstitial infiltrates, and focalized condensations. Out of 141 blood cultures performed, *H. capsulatum* was isolated in 82 (58.2%). No significant difference in diagnostic performance was found between blood cultures and skin scraping (p = 0.6164). Other opportunistic infections were observed in 70/171 (40.9%) prior to or concomitantly with histoplasmosis. Association with *Mycobacterium tuberculosis* was recorded in 16/171 (9.4%) and one had a multi-drug resistant isolate. The severity of histoplasmosis determined the monotherapy with amphotericin B deoxycholate in 115 (67.3%), itraconazole in 42 (24.5%), and combined therapies in 14 (8.2%). Mortality was 19.9% (34/171). Finally, we emphasize that the higher prevalence in the last three years of the study should prompt the medical community to consider the diagnosis of histoplasmosis to reduce mortality of AIDS patients.

Key words: histoplasmosis, HIV, AIDS

La histoplasmosis es una micosis sistémica endémica causada por *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*^{1, 2}. Constituye un importante problema de salud en ciertas regiones de América del Norte y en numerosos países de América Central y del Sur³⁻⁶. Las manifestaciones clínicas de la histoplasmosis dependen principalmente de la carga fúngica inhalada, del estado inmunológico del hospedero y de la virulencia de la cepa infectante. Se observa un amplio espectro de presentaciones que incluyen formas pulmonares asintomáticas, formas pulmonares agudas, enfermedad pulmonar crónica, y formas diseminadas. La histoplasmosis diseminada presenta formas extrapulmonares localizadas o manifestaciones sistémicas de la enfermedad con compromiso de múltiples sitios^{1, 2}. Las formas diseminadas son más frecuentes en hospederos inmunocomprometidos, particularmente pacientes con sida (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), trasplantados, oncohematológicos, en tratamiento con corticoesteroides y actualmente también los que reciben inhibidores de TNF- α ^{1-3, 6, 7}.

A los pacientes con infección por HIV (virus de inmunodeficiencia humana) con enfermedades marcadoras o con recuentos de linfocitos T CD4+ menores a 200/ μ l se los considera en la etapa de sida^{4, 6, 8, 9}. En enfermos HIV/sida la histoplasmosis se presenta con hepatoesplenomegalia, pancitopenia, síndrome febril, pérdida de peso, lesiones mucocutáneas polimorfas de distribución variable, y puede observarse compromiso de mucosa oral, faríngea y laríngea^{3, 5, 6, 10}. Para llegar al diagnóstico de certeza es necesario demostrar la presencia del agente causal mediante examen microscópico directo con coloración Giemsa de tejidos y/o fluidos, e identificación por cultivo⁶. Entre otros métodos de diagnóstico se encuentran la detección de antígenos y/o anticuerpos^{2, 3, 5, 11}.

El objetivo del trabajo fue realizar un análisis retrospectivo de casos clínicos de pacientes con HIV/sida con diagnóstico de histoplasmosis diseminada en el período 2009-2014. Se consideraron las características demográficas, las manifestaciones clínicas, la presencia de otras enfermedades infecciosas previas o concomitantes a la histoplasmosis, los métodos de diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de esta enfermedad, en un hospital público de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA).

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de histoplasmosis asociada a HIV/sida atendidos en el Hospital de enfermedades infecciosas Francisco J. Muñiz de la CABA desde el 1/01/2009 hasta el 31/12/2014. Se consideraron las siguientes características: edad de presentación de la histoplasmosis, sexo, nacionalidad, manifestaciones clínicas, otras enfermedades infecciosas padecidas en forma previa o concomitante, estado inmunológico (recuento de linfocitos T CD4+), adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), tipo de muestras

tomadas para realizar el diagnóstico de histoplasmosis -escarificación cutánea y observación microscópica con tinción de Giemsa, lavado broncoalveolar, biopsia de mucosa, biopsia de ganglio, punción aspiración de médula ósea, hemocultivo por método de lisis/centrifugación y serología mediante inmunodifusión y contraelectroforesis-, así como tratamientos recibidos, y mortalidad. Se contó para este estudio con el aval del Comité de Ética de la Fundación Huésped de la CABA.

Para el análisis se utilizó el programa Statistix 8.0. La comparación de los índices clínicos se realizó mediante ANOVA.

Resultados

Se estudiaron las historias clínicas de los 171 casos de histoplasmosis diseminada diagnosticados en pacientes con HIV/sida en el período de estudio. Los casos diagnosticados en el primer y segundo trienio fueron 64 (37.4%) y 107 (62.6%), respectivamente. La relación hombre/mujer fue 3.7:1 y la edad media 37.4 años (rango: 18-70 años). El 95.9% (n = 164) de los pacientes fueron oriundos de Argentina, 3.5% (n = 6) de Paraguay y 0.6% de Perú (n = 1). En el momento del diagnóstico de la histoplasmosis, 54 (31.6%) pacientes recibían TARGA y el recuento de linfocitos T CD4+ presentó un rango de 4-264 células/ μ l con una mediana de 29/ μ l. Es de destacar que solo seis pacientes con recuentos mayores de 200/ μ l (206-264/ μ l) presentaron histoplasmosis.

Con respecto a las manifestaciones clínicas, se presentaron lesiones cutáneas en 122 (71.3%) y 110 (64.3%) fueron por *H. capsulatum*. Las lesiones cutáneas por *H. capsulatum* se manifestaron como pápulas cutáneas ulceradas o de aspectos "moluscoides". El compromiso de las mucosas se localizó en boca (úlceras de lengua, paladar, labio o úvula, en 19 pacientes (11.1%), en mucosa nasal en 10 (5.8%), en laringe en 6 (3.5%), y en mucosa perianal en 3 (1.8%). Las manifestaciones cutáneas predominaron sobre las manifestaciones mucosas (p = 0.0000) (Tabla 1). Ambas suministraron importante material para el diagnóstico presuntivo a través de la observación microscópica de las escarificaciones cutáneo-mucosas con coloración de Giemsa (Tablas 1 y 2). Las manifestaciones respiratorias se observaron en 90 (52.6%) pacientes y a partir del lavado broncoalveolar el 24.0% (n = 41) de las muestras permitieron realizar el diagnóstico de histoplasmosis (Tablas 1 y 2). El 9.4% (n = 16) presentó manifestaciones respiratorias sin compromiso cutáneo ni mucoso. Las imágenes radiológicas se observaron solo en 52 (30.4%). Las anomalías fueron: patrón miliar 15.7% (n = 27), infiltrado intersticial 8.8% (n = 15), imagen de condensación 5.3% (n = 9) y nódulos pulmonares 0.6% (n = 1). El patrón miliar se presentó en una proporción significativamente mayor que el resto de las lesiones (p = 0.0274). Otras manifestaciones clínicas se describen en la Tabla 1.

La recuperación de *H. capsulatum* de distintas muestras clínicas se presenta en la Tabla 2. Al comparar el

TABLA 1.– Manifestaciones clínicas de la histoplasmosis en los pacientes HIV/sida (n = 171)

Síntomas o hallazgos	Número de casos	Porcentaje
Lesiones cutáneas	110	64.3
Lesiones mucosas (oral, nasal y perianal)	19	11.1
Compromiso respiratorio	41	24.0
Manifestaciones gastrointestinales (diarrea, vómitos y dolor abdominal)	19	11.1
Adenopatías	7	4.1
Lesión en tráquea	1	0.6
Fiebre	15	8.8
Pérdida de peso, adinamia, fatiga, sudores	23	13.5
Compromiso del sistema nervioso central	1	0.6

TABLA 2.– Muestras clínicas a partir de las cuales se realizó el diagnóstico de la histoplasmosis o resultaron positivas para esta micosis en pacientes HIV/Sida (n = 171).

Muestra clínica	Número de casos	Porcentaje
Escarificación cutánea	110	64.3
Biopsia de mucosa	19	11.1
Biopsia de ganglio	7	4.1
Punción aspiración de médula ósea	16	9.4
Hemocultivo	82	58.2
Lavado broncoalveolar	41	24.0
Líquido cefalorraquídeo	1	0.6
Biopsia de lesión en tráquea	1	0.6
Serología	15	8.8

^aInmunodifusión en gel de agar y contrainmunolectroforesis.

rendimiento del hemocultivo y las escarificaciones cutáneas en el diagnóstico de la histoplasmosis no se hallaron diferencias significativas ($p = 0.6164$).

En forma previa o concomitante con la histoplasmosis diseminada se diagnosticaron otras infecciones oportunistas en 70 (40.9%) pacientes (Tabla 3). En el grupo de etiología bacteriana, más del 50% de los pacientes presentaron la asociación con *Mycobacterium tuberculosis* e incluso en un caso se aisló *M. tuberculosis* multirresistente¹².

Las infecciones virales, micóticas y parasitarias concomitantes están detalladas en la Tabla 3. Las infecciones bacterianas prevalecieron sobre las otras etiologías ($p = 0.0001$). El 59.1% (n = 101) de los pacientes no presentaron otras infecciones.

El tratamiento se inició con anfotericina B desoxicolato (AMB) en 115 (67.3%) casos, con itraconazol (ITZ) en 42 (24.5%), con asociación de ambas drogas (AMB/ITZ)

en 13 (7.6%), y un paciente recibió ITZ/FLU (fluconazol) (0.6%) por presentar además una meningitis por *Cryptococcus neoformans*. La letalidad fue 19.9% (n = 34) y en estos pacientes que fallecieron el recuento de linfocitos TCD4+ fue 6-112/ μ l.

Discusión

La incidencia real de la histoplasmosis en pacientes con sida es desconocida pues se trata de una enfermedad cuya notificación no es obligatoria, y la mayor parte de los datos provienen de publicaciones o de la experiencia personal de expertos. Nacher et al. sugieren que existe escasez de publicaciones en el tema de coinfecciones HIV/sida - *H. capsulatum* en Sudamérica⁶. Sin embargo, no es un problema trivial y debería estar en vigilancia continua por los sistemas de salud pues "ningún dato no significa no existencia" y los pacientes continúan falleciendo

TABLA 3.— Otras infecciones diagnosticadas en forma previa o concomitante al diagnóstico de la histoplasmosis en 70/171 (40.9%) casos HIV/sida

Infecciones asociadas	Número	Porcentaje
Bacterias	33	17.5
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> ^a	20	10.0
<i>Treponema pallidum</i>	1	0.6
Sepsis por SAMR ^b	1	0.6
Neumonía de etiología bacteriana	10	5.7
<i>Rhodococcus</i> sp.	1	0.6
Parásitos	6	3.5
<i>Toxoplasma gondii</i>	5	2.9
<i>Isospora belli</i>	1	0.6
Hongos	11	6.4
<i>Candida</i> spp ^c	1	0.6
<i>Cryptococcus neoformans</i>	5	2.9
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	5	2.9
Virus	23	13.5
Citomegalovirus	5	2.9
Herpes simplex	4	2.3
Hepatitis C	5	2.9
Hepatitis C/Hepatitis B	2	1.2
Hepatitis B	2	1.2
Papiloma humano	2	1.2
Sarcoma de Kaposi-herpes	3	1.8

El 59.1 % (101 casos) no presentaron otras infecciones asociadas a la histoplasmosis en HIV/sida.
^aEn uno de estos casos se aisló *Mycobacterium tuberculosis* multiresistente. ^b*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. ^cAislada de paciente con candidiasis esofágica.

do de una enfermedad tratable⁶. En América Latina, la prevalencia varía entre 2.1 y 20.0% y es una enfermedad que define sida en 30 a 75% de los pacientes⁴. En la República Argentina, la histoplasmosis asociada al HIV/sida presenta una prevalencia de 5.3-6.0%^{3,11}, y resulta la segunda infección fúngica sistémica potencialmente fatal¹³.

Las formas clínicas diseminadas progresivas relacionadas al sida^{3,14} representan en la actualidad el 90% de los casos observados⁵. Podemos inferir que el incremento en el número de casos de histoplasmosis registrado en los últimos tres años no se relaciona con la infección por HIV, pues la tasa de diagnóstico de este retrovirus permanece estable en valores cercanos a 15 por cada 100 000 habitantes¹⁵. Esto debe alertar a la comunidad médica para que su diagnóstico sea tenido en cuenta en la población HIV/sida. Es probable que la menor adherencia de los pacientes al TARGA y/o el diagnóstico más tardío del HIV observados en el periodo 2012-2014¹⁵ hayan contribuido al aumento de la prevalencia a esta micosis. En ciertas poblaciones existe escasa información acerca del TARGA, lo que hace que la mayoría inicie el tratamiento luego de una enfermedad marcador grave y con una adherencia posterior baja¹³. En coincidencia

con Negroni, en nuestro estudio la histoplasmosis en el sida fue casi cuatro veces más frecuente en varones de mediana edad⁵.

Los factores de riesgo más importantes asociados al desarrollo de infecciones oportunistas en pacientes infectados con HIV son recuentos bajos de linfocitos T CD4+ y falta de adherencia al TARGA. Es así que un importante número de nuestros pacientes desarrollaron no solo histoplasmosis diseminada sino también otras infecciones de diversas etiologías consideradas marcadoras de sida^{9,16}. Usualmente la histoplasmosis diseminada asociada al sida se observa en pacientes con menos de 100 linfocitos TCD4+/μl. Sin embargo, esta etapa puede aparecer aun cuando el número de linfocitos T CD4+ es mayor de 200 cel/μl y en el 3.4% de los pacientes de nuestro estudio, la histoplasmosis indicó la presencia de sida⁴ con > 200 CD4+/μl^{4,9,16}. Wheat¹⁰ señala que el 90% de los casos se presentan en pacientes con un recuento de linfocitos T CD4+ menor a 200/μl.

Kauffman señala que la administración masiva de TARGA en EE.UU. contribuyó a reducir substancialmente la prevalencia de histoplasmosis diseminada asociada a sida en ese país, pero esta micosis aún constituye una

infección oportunista de importancia en América Central y países de América del Sur, en particular Argentina, Brasil y Colombia^{3,6,17}. Los pacientes con histoplasmosis y sida habitualmente están infectados con otros patógenos oportunistas. Esto indica la necesidad de una búsqueda cuidadosa de otras infecciones de manera de ofrecer un tratamiento apropiado de acuerdo con la comorbilidad existente en cada caso^{11,17}.

Al considerar las enfermedades bacterianas en la población estudiada debemos destacar la importancia de la tuberculosis, pues fue la más frecuente^{16,17}. El inmunocompromiso asociado a la infección por HIV es un factor de riesgo de tuberculosis^{16,19} y la emergencia de tuberculosis multirresistente se señala como un problema global¹². Se considera que la mayoría de las infecciones resultan de la reactivación endógena de patógenos previamente adquiridos y la frecuencia de infecciones oportunistas probablemente refleje la prevalencia geográfica específica de las infecciones. Por otro lado, los brotes de tuberculosis entre individuos HIV(+) en cárceles, hospitales de enfermedades infecciosas revelan que la tuberculosis se transmite aceleradamente entre personas con HIV¹².

Es de destacar que las infecciones como HCV, HPV, HB, y sífilis se relacionan con las conductas de riesgo que presenta el grupo de pacientes estudiados, y las otras etiologías infecciosas (CMV, HSV, HSV8, criptococosis, neumocistosis, candidiasis esofágica, isosporiosis humana, toxoplasmosis, neumonías bacterianas) dependen en general del estado inmunológico de los pacientes^{9,16}.

Con respecto a las manifestaciones clínicas de la histoplasmosis diseminada se notó un predominio de lesiones cutáneas³, que es característico de la histoplasmosis observada en nuestro país^{4,5,11}. Esto es particularmente registrado en pacientes con sida de América Latina, donde las lesiones cutáneas se presentan entre un 38 y 85%, en contraste con las frecuencias menores a 10% observadas en EE.UU.^{4,10,11,13,17,20,21}. Es probable que, entre otros factores, el clado circulante mayoritario en nuestro país, Latin America B, sea responsable del dermatotropismo asociado a los aislamientos de *H. capsulatum*^{21,22}. Las lesiones en mucosa se localizaron preferentemente en mucosa oral y mucosa nasal, y con menor prevalencia se observó el compromiso de otros sitios mucosos. A excepción de la paracoccidioidomicosis, estas lesiones se describen como más frecuentes en la histoplasmosis que en otras micosis sistémicas endémicas. Estas lesiones deben ser consideradas una manifestación de la histoplasmosis diseminada^{1,3,5} y facilitan el diagnóstico al utilizar el citodiagnóstico de Tzanck para detectar la presencia de elementos típicos de la forma de levadura de *H. capsulatum* al teñirlos con Giemsa^{3,5,11}.

El compromiso respiratorio de la histoplasmosis en el HIV/sida¹⁰ se manifestó con diferentes hallazgos radiológicos. Los más frecuentemente observados fueron el patrón miliar y la imagen de condensación, que además

sugieren la forma diseminada en pacientes inmunocomprometidos^{17,23}. El patrón miliar se observa tanto en la tuberculosis como en la histoplasmosis diseminada²⁰, por lo que debe considerarse el diagnóstico diferencial con tuberculosis o considerar ambas patologías. En algunos países los pacientes con HIV padecen de la coinfección de histoplasmosis y tuberculosis, y esta alcanza a un 8-15%²⁴. La coinfección tiene importantes implicancias en cuanto a diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico.

La manifestación gastrointestinal es común durante la infección diseminada por *H. capsulatum*³ pero en general permanece asintomática o con síntomas abdominales inespecíficos¹⁰. Otros hallazgos no específicos como fiebre, pérdida de peso y disnea resultaron frecuentes^{16,20}.

El compromiso sistémico de la histoplasmosis pudo además registrarse a través de la positividad del hemocultivo que se suele observar en 50-70% de los casos, en especial con el uso de los métodos de lisis/centrifugación^{5,23}. Esta metodología es útil en enfermos con HIV/sida para detectar fungemias por *H. capsulatum*, ya que permite el aislamiento de este patógeno en menor tiempo y esto lleva a un inicio más temprano de la terapia antifúngica específica. Las manifestaciones meníngeas por *H. capsulatum* fueron de escasa prevalencia, no obstante en nuestro estudio se aisló a este patógeno a partir del LCR¹¹.

La búsqueda de anticuerpos específicos suele ser positiva en la histoplasmosis diseminada progresiva no asociada a HIV/sida³ pero, de manera similar a lo informado con anterioridad, en nuestro estudio resultó de baja utilidad en el diagnóstico en pacientes con HIV/sida^{3,11}. Debemos señalar aquí que una herramienta importante en el diagnóstico de histoplasmosis diseminada es la búsqueda de antígenos circulantes en orina o suero^{6,18,25}. Sin embargo, aún no disponemos en forma rutinaria de los correspondientes equipos o kits en los hospitales de nuestro país, lo que sería de gran importancia, no solo en esta población, sino también en pacientes trasplantados o en tratamientos asociados al uso de modificadores de respuesta biológica^{6,7,26-28}.

Por la gravedad con que se presentó la histoplasmosis diseminada se inició la terapia con AMB en el 67.3% de los casos^{3,5,29}. Se prescribió ITZ^{3,5} por vía oral en los pacientes con formas más leves de la micosis y en los que se estabilizaron con la terapia inicial con AMB en concordancia con la guía de IDSA (*Infectious Diseases Society of America*)²⁹. A pesar del tratamiento instaurado, esta micosis llevó al óbito a un número importante de pacientes³.

Por lo expuesto, resulta esencial considerar las manifestaciones clínicas de la histoplasmosis diseminada asociada a HIV/sida, los métodos adecuados para su diagnóstico y el tratamiento más apropiado. Finalmente, debemos agregar que la adherencia al TARGA permite mantener recuentos de linfocitos TCD4⁺ > 200 cel/μl, y así reducir el riesgo de enfermedades oportunistas, en especial de la histoplasmosis diseminada en forma aguda o subaguda, que presenta alta mortalidad.

Agradecimientos: A la Universidad de Buenos Aires, Subsidio UBACyT 20020150100158BA y a la división Micología del Hospital F. Muñiz de la CABA por brindar los datos de las historias clínicas de los pacientes.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Kauffman CA. Histoplasmosis. En: Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD. (ed.), *Clinical mycology*. New York, NY: Oxford University Press; 2003, p 285-98.
- Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Histoplasmosis. En: *Medical mycology*. Philadelphia-London: Lea & Febiger; 1992, p 464-513.
- Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 115-32.
- Sifuentes-Osornio J, Corzo-León DE, Ponce-de-León LA. Epidemiology of invasive fungal infections in Latin America. *Curr Fungal Infect Rep* 2012; 6: 23-34.
- Negrón R. Histoplasmosis en América Latina. *Biomédica* 2011; 31: 304.
- Nacher M, Adenis A, Mc Donald S, et al. Disseminated histoplasmosis in HIV-infected patients in South America: a neglected killer continues on its rampage. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2319.
- Vergidis P, Avery RK, Wheat LJ, et al. Histoplasmosis complicating tumor necrosis factor- α blocker therapy: A retrospective analysis of 98 cases. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 409-17.
- Sen L, Mangano A. Patogenia por la infección por HIV-1. En: *Virología Médica*. Carballal G, Oubiña R. Buenos Aires: Ed Corpus. 4ta edición. 2014; p 371-6.
- del Rio C, Curran JW. Epidemiology and prevention of acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infections. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (Eds). *Principles and practice of infectious diseases*. 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010; p 1635-61.
- Wheat J. Endemic mycoses in AIDS: a clinical review. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 146-59.
- Negrón R, Robles AM, Arechavala A. Histoplasmosis progresiva. Estudio en un lapso de 10 años. *Rev Argent Micología* 1994; 17: 14-21.
- Fitzgerald DW, Sterling TR, Haas DW. *Mycobacterium tuberculosis*. En Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (Eds). *Principles and practice of infectious diseases*. 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010; p 3129-63.
- Negrón R, Helou SH, López-Daneri G, Robles AM, Arechavala AI, Bianchi MH. Interrupción de la profilaxis secundaria antifúngica en la histoplasmosis asociada a SIDA. *Rev Iberoam Micol* 2004; 21: 75-8.
- Pietrobon D, Negro-Marquín L, Galíndez J, Kilstein J, Greca A, Battagliotti C. Histoplasmosis diseminada y sida en un hospital argentino: manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 156-9.
- Presidencia de la Nación. Ministerio de Salud. Dirección de Sida y ETS. Boletín sobre VIH-sida e ITS en la Argentina. Boletín N° 32, 2015. En: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000852cnt-2015-11-18_boletin-vih-sida-2015.pdf; consultado el 12/01/2016.
- Mathurin SA, Lupo S, Alonso HO. Fiebre de origen desconocido en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana. *Medicina (B Aires)* 2000; 60: 623-30.
- Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, Puga E, Talavera L. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: a review of 104 cases. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1199-202.
- Wheat LJ, Kohler RB, Tewari RP. Diagnosis of disseminated histoplasmosis by detection of *Histoplasma capsulatum* antigen in serum and urine specimens. *N Engl J Med* 1986; 314: 83-8.
- World Health Organization, 2006. Global Tuberculosis Control. En: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_full.pdf; consultado el 1/12/2011.
- Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 361-74.
- Goldani L, Aquino VR, Lunardi LW, Cunha VS, Santos RP. Two specific strains of *Histoplasma capsulatum* causing mucocutaneous manifestations of histoplasmosis: preliminary analysis of a frequent manifestation of histoplasmosis in southern Brazil. *Mycopathologia* 2009; 167: 181-6.
- Landaburu F, Cuestas ML, Rubio A, et al. Genetic diversity of *Histoplasma capsulatum* strains isolated from Argentina based on nucleotide sequence variation in the internal transcribed spacer regions of rDNA. *Mycoses* 2014; 57: 299-306.
- Sathapatayavongs B, Batteiger BE, Wheat J, Slama TG, Wass JL. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis during two large urban outbreaks. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62: 263-70.
- Agudelo CA, Restrepo CA, Molina DA, et al. Tuberculosis and histoplasmosis co-infection in AIDS patients. *Am J Trop Med Hyg* 2012; 87: 1094-8.
- Fandiño-Devia E, Rodríguez-Echeverri C, Cardona-Arias J, González A. Antigen detection in the diagnosis of histoplasmosis: a meta-analysis of diagnostic performance. *Mycopathologia* 2016; 181: 197-205
- Cuellar-Rodríguez J, Avery K, Lar. M, et al. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients: 10 years of experience at a large transplant center in an endemic area. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 710-6.
- Singh N, Huprikar S, Burdette SD, Morris MI, Blair JE, Wheat LJ. Donor-derived fungal infections in organ transplant recipients: guidelines of the American Society of Transplantation, infectious diseases community of practice. *Am J Transplant* 2012; 12: 2414-28.
- Assi M, Martin S, Wheat LJ, et al. Histoplasmosis after solid organ transplant. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1542-9.
- Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America guidelines for management of histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 807-25.