

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ".
HOSPITAL CLÍNICO-QUIRÚRGICO "HERMANOS AMEIJERAS"

Histoplasmosis con manifestaciones cutáneas en pacientes VIH/SIDA

Dra. Anelys D. Pérez Molina,¹ Dra. Ángela Gala González,² Dra. María E. Rodríguez Barreras,³ Dra. Virginia Capó de Paz,⁴ Dra. Sonia Collazo Caballero⁵ y Lic. Carlos Fernández Andreu⁶

RESUMEN

Se investigó la infección cutánea por histoplasmosis en pacientes cubanos infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). En un estudio de serie de casos, se incluyeron todos los pacientes VIH ingresados en el IPK con diagnóstico de histoplasmosis cutánea, en el período desde el 1ro. de enero de 1992 al 30 de junio de 2003. De los 44 pacientes que ingresaron con histoplasmosis, 52 % (23 casos) desarrolló la forma cutánea de la enfermedad, de estos últimos 100 % presentó la forma diseminada progresiva de histoplasmosis, que se comportó como una enfermedad de desgaste subaguda. Los adultos jóvenes resultaron 56,5 % y 82,6 % fueron hombres, predominantemente blancos (91,3 %). La mayoría de los casos procedían de las provincias occidentales. La histoplasmosis fue enfermedad marcadora de SIDA en 39,1 % de los casos. De los pacientes, 78,9 % presentó conteo de linfocitos T CD4+ por debajo de 200 células/mm³. Esta entidad parece comportarse como una enfermedad marcadora de SIDA de importancia en pacientes seropositivos. La serología no resultó ser un método diagnóstico de elección de esta enfermedad cutánea en pacientes con SIDA.

Palabras clave: Histoplasmosis, SIDA, histoplasmosis cutánea, enfermedades oportunistas, Cuba.

Las manifestaciones cutáneas del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) han sido ampliamente reconocidas desde la aparición de esta enfermedad a principios del decenio de 1980. Las alteraciones que se observan en su mayor parte son el resultado del déficit inmunológico y a menudo suele ser la primera expresión de la enfermedad y un marcador progresivo.¹ Las de origen infeccioso son frecuentes y los microorganismos causales son los que en la población inmunocompetente, de manera habitual producen síntomas

leves o concurren sin síntomas manifiestos. Las infecciones de la piel pueden ser micóticas, dentro de las cuales se incluye la histoplasmosis, que si bien es una micosis sistémica desde un inicio puede manifestarse en la piel.^{1,2}

La histoplasmosis es ocasionada por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum*, que involucra al tejido linfático, pulmones, hígado, bazo, glándulas suprarrenales, riñones y piel.³ Es una enfermedad de distribución mundial con una gran prevalencia en zonas tropicales y templadas, como

¹ Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Dermatología. Ex-residente nicaragüense del Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

² Doctora en Medicina. Máster en Ciencias en Epidemiología Clínica. Especialista de II Grado en Higiene y Epidemiología. Instructora. Investigadora Agregada. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK).

³ Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Dermatología. Profesora Auxiliar-Consultante. Investigadora Auxiliar. IPK.

⁴ Doctora en Medicina. Doctora en Ciencias Diagnósticas. Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Investigadora Titular. IPK.

⁵ Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Dermatología. Profesora Auxiliar. Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

⁶ Doctor en Ciencias de la Salud. Licenciado en Microbiología. Investigador Titular. IPK.

las Américas, África, la India y el Lejano Oriente. En los últimos años ha emergido como una enfermedad oportunista, principalmente en aquellos individuos con inmunidad celular alterada, tal es el caso de los pacientes con SIDA en los que puede ser la enfermedad oportunista debutante.^{4,5}

Sus principales formas clínicas son: histoplasmosis pulmonar aguda primaria, pulmonar crónica y la diseminada progresiva, que tiene sus subvariantes como son la aguda, subaguda y crónica. Otras formas de presentación son: histoplasmosis, histoplasmosis ocular y granulomatosis y fibrosis mediastínicas.⁶

Las personas con SIDA son más susceptibles a desarrollar la forma diseminada progresiva y de esta las variantes subagudas y agudas.⁶⁻⁸

En algunas áreas endémicas es la enfermedad oportunista más común en los pacientes con SIDA, con una incidencia global de 0,9 %. Esta micosis ha aumentado su prevalencia desde los inicios de la pandemia de SIDA y ha afectado entre 2 y 5 % de estos pacientes.⁸ Otras fuentes revelan que la tasa de ataque puede variar de 4 a 27 %, según la región geográfica; en Argentina y EE. UU. es de 4 % mientras que en áreas de alta endemicidad como la India alcanza 53 %.^{4,8-10} En Cuba esta entidad se comporta como una micosis endémica, su forma diseminada progresiva se reporta en 4,2 % de los pacientes seropositivos al VIH.¹¹

Se hace necesario caracterizar clínicamente la histoplasmosis cutánea en los pacientes con VIH/SIDA en Cuba y brindar a las autoridades de salud la información necesaria que permita incrementar la capacidad de detección de esta enfermedad, para facilitar un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno que mejore la calidad de vida de los pacientes.

MÉTODOS

De una serie de 44 pacientes seropositivos al VIH ingresados con diagnóstico de histoplasmosis en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" entre el 1.º de enero de 1992 y el 30 de junio de 2003 se seleccionaron los casos con manifestaciones cutáneas de la enfermedad. La información fue extraída de las historias clínicas del

departamento de registros médicos del IPK y de los protocolos de necropsia. Los datos complementarios se obtuvieron de la base de datos del departamento de anatomía patológica. Para facilitar la sistematización de la información se utilizó un formulario estructurado de acuerdo con las variables de interés siguientes:

- Datos generales del paciente: edad, sexo, color de la piel, y lugar de residencia.
- Si el paciente tenía SIDA o no al momento del diagnóstico de histoplasmosis.
- Formas clínicas de histoplasmosis.
- Síntomas generales acompañantes.
- Datos en el examen físico: hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías.
- Lesiones cutáneas según tipo, forma, color, distribución, localización y síntomas acompañantes.
- Enfermedades concomitantes.
- Resultados de exámenes de laboratorio: hemoglobina, leucograma, velocidad de sedimentación globular, conteo de plaquetas, linfocitos T CD4+.
- Tinción diagnóstica de tejidos y fluidos.
- Cultivo de tejidos.
- Pruebas serológicas para detectar anticuerpos anti-*H. capsulatum*.
- Radiografía de tórax.
- Resultados de necropsia.

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS versión 9.0, mediante cálculos de frecuencias simples para cada una de las variables.

RESULTADOS

Del total de pacientes seropositivos al VIH ingresados en el IPK con diagnóstico de histoplasmosis durante el período estudiado, 23 presentaron la forma cutánea para 52,3 %. Predominaron los adultos jóvenes entre 20 y 40 años de edad (82,6 %), del sexo masculino (82,6 %) y de piel blanca (91,3 %) (tabla 1). Al momento del diagnóstico 60,9 % ya había progresado a SIDA, por lo que la enfermedad fue marcadora para el resto (39,1 %) (fig. 1).

La distribución según tipo de lesión (tabla 2) muestra que 95,6 % presentaron pápulas como lesión elemental de la erupción, ya sean aisladas o combinadas (figs. 2 y 3). La pápulo-costra se observó en 43,5 % (fig. 4), pápulo-vesícula 13,0 % y pápulo-erosión 8,7 %, mientras que la pápula aislada se presentó en 39,1 %. También hubo 21,7 % que presentó máculas hipopigmentadas e hiperpigmentadas residuales. Las vesículas, pústulas y úlceras solo se observaron en 4,3 % cada una.

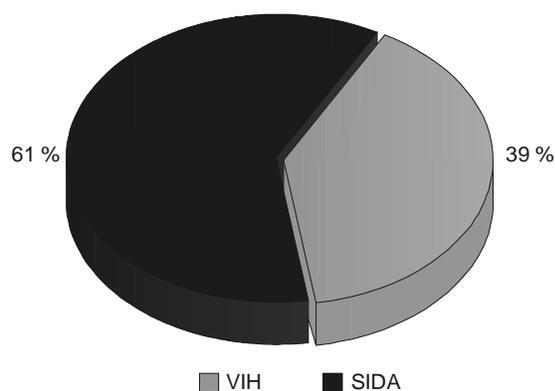


Fig. 1. Estado de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana al momento del diagnóstico de histoplasmosis.

TABLA 1. Caracterización demográfica de los casos con histoplasmosis cutánea. N= 23

Variable	No.	%
Grupos de edades		
Menores de 20	1	4,34
20-29	13	56,5
30-39	6	26,1
40 y más	3	13
Sexo		
Masculino	19	82,6
Femenino	4	17,4
Color de la piel		
Blanco	21	91,3
Negro	2	8,7

Fuente: Historias clínicas de los casos. protocolos de necropsia.

TABLA 2. Tipo de lesión cutánea. N= 23

Lesión cutánea	Número	Porcentaje
Pápula y combinaciones	22	95,6
Pápulo-costra	10	43,5
Pápula aislada	9	39,1
Pápulo-vesícula	3	13,0
Pápulo-erosión	2	8,7
Máculas residuales	5	21,7
Póstula	1	4,34
Vesícula	1	4,34
Úlcera	1	4,34

Fuente: Historias Clínicas de los casos

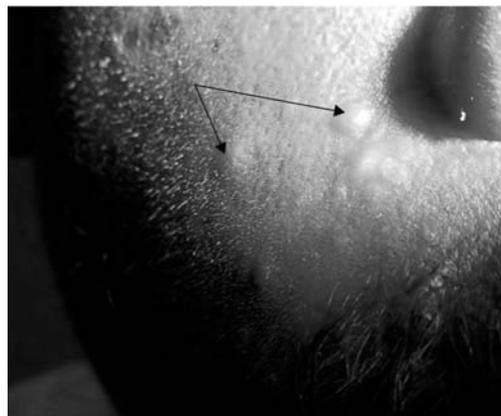


Fig. 2. Lesiones papulosas iniciales de histoplasmosis en un paciente VIH/SIDA.

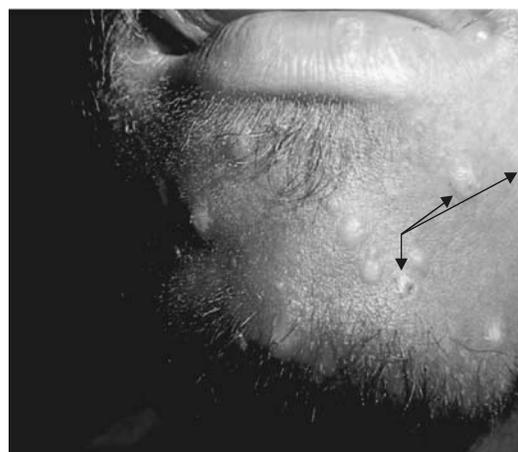


Fig. 3. Lesiones papulosas con microvesículas centrales y costras.

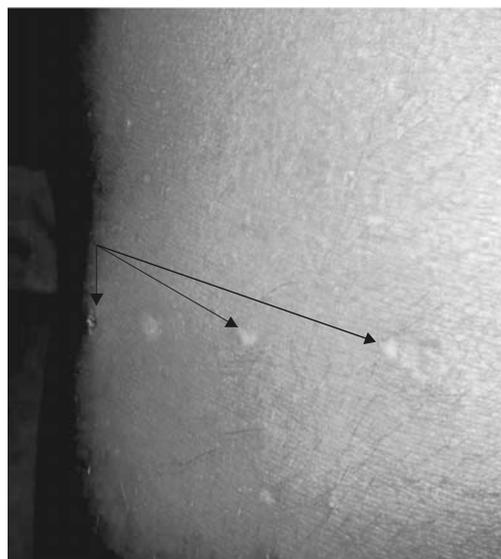


Fig. 4. Lesiones cicatriciales en ponche, localizadas en el abdomen (postratamiento).

Las lesiones se presentaron de forma diseminada, localizándose en la cara, tórax, miembros superiores en 87 %, miembros inferiores 60,9 % y abdomen 52,5 %. También se encontraron en mucosa oral y cuero cabelludo.

Las pruebas de laboratorio mostraron que 56,5 % tuvo anemia, leucopenia en 26 %

y plaquetopenia menor que 150 000/mm³ en 39 %. La velocidad de sedimentación globular resultó acelerada en 95,7 % de los casos. El conteo de linfocitos T CD4+ se les realizó a 19 pacientes y de estos 78,9 % mostraron cifras por debajo de 200 células/mm³ (tabla 3).

TABLA 3. Hallazgos de laboratorio. N=23

Hallazgos de laboratorio	Número	Porcentaje
Hemoglobina (g/L)		
≤ 89	13	56,5
90-129	9	39,1
≥ 130	1	4,4
Leucocitos (mm ³)		
≤ 4,500	6	26,1
4,501-10,999	14	60,9
≥ 11,000	3	13,0
Plaquetas (mm ³)		
≤ 70,000	3	13,0
70,001-150,999	6	26,1
≥ 151,000	14	60,9
Eritrosedimentación (mm/h)		
< 20	1	4,3
> 21	22	95,7
Linfocitos T CD4 +		
≤ 200 mm ³	15	78,9
201-399 mm ³	3	15,8
≥ 400 mm ³	1	5,3

Fuente: Historias clínicas de los casos

TABLA 4. Métodos de diagnóstico confirmatorio de la histoplasmosis

Métodos	Número-% N= 23		Positivos		Negativos	
	No.	%	No.	%	No.	%
Tinción de tejidos y fluidos*	19	82,6	15	78,9	4	21,1
Cultivo de tejidos y fluidos	21	91,3	2	9,5	19	90,5
Serología para la detección de anticuerpos anti- <i>H. capsulatum</i>	22	95,6	3	13,6	19	86,4
Tinción de tejidos y fluidos*						
	Realizadas N= 23		Positivas		Negativas	
Tejidos o fluidos	No.	%	No.	%	No.	%
Biopsia de piel	18	78,2	13	72,2	5	27,8
Citodiagnóstico de piel	9	39,1	5	55,6	4	44,4
Giemsa en sangre	9	39,1	0	0	9	100
Aspirado de médula ósea	4	17,3	3	75	1	25
Biopsia de hígado	2	8,7	0	0	2	100
Biopsia de ganglio linfático	1	4,3	1	100	0	0
Lavado broncoalveolar	1	4,3	0	0	1	100

* Procedencia de las muestras de tejidos y fluidos para tinción. Fuente: Historias clínicas de casos.

La coloración de tejidos y fluidos se le indicó a 82,6 % de los casos y resultó positiva en 78,9 %; el cultivo de tejidos y fluidos, así como la serología para detectar anticuerpos se realizaron a más de 90 %, con baja positividad (9,5 y 13,6 %, respectivamente) (tabla 4). La biopsia de piel fue el examen histopatológico que más se realizó (78,2 %) y fue positiva en 72,2 % (fig. 5).

En la tabla 5, se describe que la enfermedad concomitante más frecuente fue la candidiasis bucofaringea (39,1 %), seguida de la infección por citomegalovirus y neumonía por *P. carinii* con 8,7 %, respectivamente. Otras enfermedades infecciosas como microsporidiasis, criptosporidiasis, tuberculosis pulmonar y neumonía bacteriana concomitaron en un caso cada una para 4,3 % respectivamente.

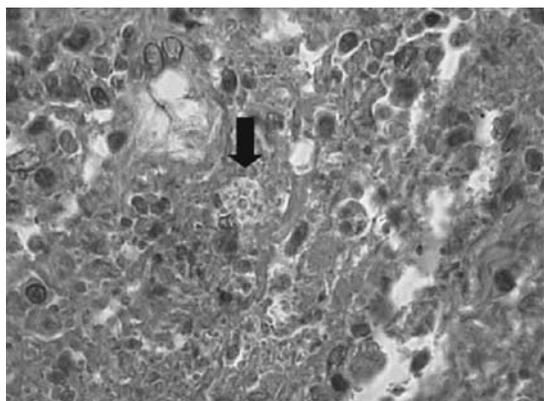


Fig. 5 Corte histológico donde se muestra a una célula gigante con células levaduriformes (*H. capsulatum*) en su interior.

TABLA 5. Enfermedades oportunistas concomitantes con Histoplasmosis N=23

Enfermedades	Número	Porcentaje %
Candidiasis bucofaringea	9	39,1
Citomegalovirus	2	8,7
Neumonía por <i>P. carinii</i>	2	8,7
Escabiosis	2	8,7
Microsporidiasis	1	4,3
Criptosporidiasis	1	4,3
TB pulmonar	1	4,3
Neumonía bacteriana	1	4,3
Otras enfermedades no infecciosas*	8	34,4

* Neumonía inflamatoria, lupus eritematoso sistémico, dermatitis seborreica, tromboembolismo pulmonar, leucoplasia pilosa, sarcoma de Kaposi, sangrado de tubo digestivo.

DISCUSIÓN

Al igual que en el resto del mundo, en Cuba la histoplasmosis emerge como una infección oportunista del SIDA. Ya en 1990, *Capó de Paz* y otros informan el primer caso de histoplasmosis cutánea en un paciente cubano con SIDA.¹² En 1992, publican el primer caso de histoplasmosis cutánea diseminada como forma de presentación de SIDA en un paciente cubano.¹⁰

En este estudio, que compila las características clínico-epidemiológicas de los casos con manifestaciones cutáneas de la enfermedad, los elementos demográficos descritos en los resultados, coincidieron con las características de la población infectada por el VIH en Cuba hasta 2002.^{13,14} La mayoría de los pacientes provenían de la zona occidental del país; según un estudio acerca de la epidemiología de la histoplasmosis en Cuba, su endemicidad es marcada en esta región.¹¹ Sin embargo, habría que considerar que los sujetos estudiados fueron atendidos en el IPK, que como centro nacional de referencia cuenta con los recursos diagnósticos necesarios para detectar esta infección, además de que por su ubicación en la ciudad de La Habana facilita el acceso de los pacientes de la región occidental, lo que pudiera influir los subregistros en las provincias del centro y oriente.

Según estudios realizados en países endémicos como los EE. UU., la incidencia de esta enfermedad en personas infectadas con VIH se reporta en 4 %, y hasta 53 % en Indianápolis, Indiana, donde su endemicidad es la más alta. En la Argentina aproximadamente 4 % de los pacientes con SIDA presenta histoplasmosis diseminada.¹⁵

La inmunodepresión es la característica fundamental del paciente con SIDA, lo que pudiera ser la causa de que la histoplasmosis lejos de comportarse como una enfermedad limitada a los pulmones, como ocurre en los individuos inmunocompetentes, se disemina a otros tejidos normalmente ricos en macrófagos, como son los órganos del sistema retículo-endotelial, porque no existe una barrera inmunológica eficiente que se lo impida.^{1,5,6,14-16} Quizá, estos aspectos están asociados al hecho de que la presentación más común de la histoplasmosis en el paciente con SIDA es la diseminada progresiva (HDP).

En los enfermos de SIDA las lesiones cutáneas se presentan en las formas agudas y subagudas de la HDP,^{6,8,15} en países de Latinoamérica, como Colombia, Brasil, México y Argentina se reportan desde 27 hasta 40 % de los casos.^{14,16} Sin embargo, en los EE.UU. la frecuencia de las manifestaciones cutáneas en los pacientes con HDP es muy baja; en zonas no endémicas se presenta en 2,5 %, mientras que en las endémicas asciende a 10 %.¹⁶ *Wheat* y otros, que han estudiado una de las series más grandes de pacientes con histoplasmosis y SIDA en Indiana, publicaron una incidencia de solo 1,8 %.¹⁷ Las diferencias observadas entre las subregiones del continente han llevado a algunos autores a plantear, que las diferencias genéticas de las cepas circulantes en las 2 regiones pudieran determinar en cierto grado la forma de presentación clínica de la enfermedad, aunque también involucran las reducidas posibilidades de diagnóstico oportuno en la región menos desarrollada del continente.^{9,16} Esta teoría aún requiere de investigaciones específicas sobre el papel de las diferencias genéticas entre las cepas de EE. UU. y América Latina como causa de las diferencias clínicas.⁹

Las lesiones en piel por causa de HDP en pacientes con SIDA son muy variables.¹⁶ Según Eidbo y otros se clasifican en pápulas y placas, úlceras en sacabocado, lesiones purpúricas y dermatitis localizadas o generalizadas inespecíficas.¹⁸ Se han reportado también casos aislados de lesiones, como erupciones rosaceiformes, pápulas queratósicas, úlceras orales, nódulos, vegetaciones y lesiones parecidas al pyoderma gangrenoso.¹⁹⁻²¹ En el presente estudio, los pacientes mostraron un cuadro cutáneo muy uniforme, no hubo importantes variaciones de uno a otro, porque la mayoría presentó una erupción pápulo-costrosa diseminada a cara, tórax, y miembros superiores (figs. 2-5). *Orozco-Topete* y otros, describieron 9 casos en México,²² que presentaron una erupción papulosa asociada sobre todo a úlceras y pústulas, las lesiones se localizaron fundamentalmente en cabeza y tronco.

Según la literatura, los pacientes con las formas agudas y subagudas de la HDP transcurren generalmente con pancitopenia, en 80 y 33 %, respectivamente.⁶ En los casos revisados, más de la mitad presentó anemia (56,5 %), coincidiendo con

la forma aguda de la HDP, no así la leucopenia y la plaquetopenia que se diagnosticó en un tercio de los casos, lo que concuerda con lo descrito para la forma subaguda.^{6,7}

En la forma diseminada de esta entidad fúngica en pacientes con SIDA generalmente se obtiene un conteo de células T CD4+ menor que 200 células/mL,¹⁴ lo que indica una disminución de la respuesta inmune ante una infección y según la literatura consultada, la mayoría de los pacientes con HDP aguda y subaguda tienen conteo de linfocitos T CD4+ menor que 200 células/mL,²² los resultados del presente trabajo coincidieron con estos planteamientos.

Teniendo en cuenta que el cuadro clínico, los hallazgos radiológicos y de laboratorio generales no ofrecen un diagnóstico específico de esta micosis, pues otras infecciones oportunistas en el SIDA pueden presentar resultados similares como la tuberculosis, otras micobacteriosis y en la neumonía por *P. carinii*,¹⁴ para llegar a un diagnóstico certero se hace necesario demostrar la presencia del *H. capsulatum* como agente causal del cuadro. El diagnóstico de la histoplasmosis descansa sobre 3 pilares:

1. Coloración diagnóstica de tejidos y fluidos, donde se evidencian levaduras intracelulares, generalmente dentro de macrófagos y otras células mononucleares.
2. Cultivo de tejidos y fluidos para el aislamiento e identificación del agente causal.
3. Detección de antígenos y anticuerpos.^{6,23-25}

A la mayoría de los casos estudiados se les realizaron estas pruebas. Sin embargo, no todas tuvieron utilidad informativa para establecer el diagnóstico.

La biopsia de piel fue el examen histopatológico que más se indicó y también el más informativo. El citodiagnóstico de piel, a pesar de no realizarse en todos los casos, fue positivo en más de 50 %. Como se observa, las lesiones cutáneas constituyeron un estrato valioso para confirmar el diagnóstico de esta infección micótica. Se reporta en algunas revisiones que estos exámenes cutáneos junto con los cultivos de las lesiones de piel pueden diagnosticar hasta 70 % de los casos de histoplasmosis.^{15,16}

El cultivo de muestras de tejidos y fluidos para detectar *H. capsulatum*, suele ser el método más específico pero no el más sensible, porque la tasa de éxito del cultivo varía mucho de acuerdo con la presentación clínica y la experiencia del laboratorio.⁶

La búsqueda de anticuerpos específicos por pruebas de fijación del complemento, inmunodifusión doble, contrainmunolectroforesis y ELISA suelen ser positivas en la HDP no asociada al SIDA, pero dan resultados negativos en más de 60 % de los pacientes VIH positivos que padecen esta micosis.¹⁵ Estos datos están en correspondencia con los resultados del estudio donde las pruebas serológicas fueron negativas en 82,6 % de los casos.

El importante deterioro de la inmunidad en los pacientes con SIDA ocasiona una disminución de la producción de anticuerpos específicos contra el hongo, lo que ha estimulado el desarrollo de técnicas de radioinmunoensayo para la detección de antígenos polisacáridos del *H. capsulatum* en sangre, orina y LCR con una sensibilidad de 97,3 % y especificidad de 98 %.^{9,14,24,25} Esta prueba ha resultado ser útil no solo en el diagnóstico de la enfermedad, sino también para medir evolución y eficacia del tratamiento.²⁴⁻²⁷ Desafortunadamente, esa prueba no está comercializada y hasta ahora no se realiza en Cuba.

Similar a lo descrito en otros países de América, en Cuba la histoplasmosis parece comportarse como una enfermedad marcador de SIDA de importancia en pacientes seropositivos. La infección fúngica en los pacientes cubanos con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida se presenta fundamentalmente en su forma cutánea, lo que pudiera reforzar la hipótesis acerca de que las diferencias genéticas entre las cepas circulantes en nuestra región determinan las diferencias clínicas de la enfermedad. Diferente de lo observado en la histoplasmosis no asociada a SIDA, al parecer la detección de anticuerpos no es un método de elección en los casos VIH/SIDA con la forma diseminada de la enfermedad, por lo que el citodiagnóstico resulta el método más informativo.

AGRADECIMIENTOS

A la doctora María Antonia Rodríguez García, Jefa del Servicio de Dermatología del Hospital

Clínico-Quirúrgico "Hermandades Ameijeiras", al doctor Jorge Pérez Ávila Vicedirector General del IPK y Subdirector de Atención Médica, a Tania Echevarría Castañón del Departamento de Registros Médicos y a María Caridad López Quevedo del Servicio de Anatomía Patológica.

Histoplasmosis with cutaneous manifestations in HIV/AIDS patients

SUMMARY

Cutaneous infection by histoplasmosis in Cuban HIV patients was researched. In a case series study, all HIV patients admitted to "Pedro Kouri" Institute from January 1st, 1992 to June 30th, 2003, who had been diagnosed with cutaneous histoplasmosis, were included. Of 44 patients with histoplasmosis, 52 % (23 cases) developed the progressive disseminated form of histoplasmosis, which behaved as a subacute weakening disease. Young adults represented 56.5 % and 82.6 % were males mainly Caucasian (91.3 %). Most of cases came from the Western provinces. Histoplasmosis was a marker disease in 39.1 % of cases. CD4+ T-lymphocyte counting under 200 cell/mm³ was present in 78.9 % of patients. Histoplasmosis seems to behave as an important marker disease for AIDs in seropositive patients. Serology was not the diagnosing method of choice for this cutaneous disease in AIDS patients.

Key words: Histoplasmosis, AIDS, cutaneous histoplasmosis, opportunistic diseases, Cuba.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Orozco-Topete R. Manifestaciones dermatológicas del paciente con SIDA. In: Ponce S, Rangel S, eds. SIDA Aspectos clínicos y terapéuticos. México: McGraw-Hill Interamericana; 2000. p. 231-47.
- OPS/OMS. Enfermedades Cutáneas Relacionadas con el VIH. Washington DC: División de Prevención y Control de Enfermedades Transmisibles; 1994.
- Chester WE, Chapman A. *Histoplasma capsulatum*. In: Medical Mycology. 3 ed. New York: Binford; 1977. p. 305-10.
- Dismukes WE. Histoplasmosis. In: Cecil's Textbook of Medicine. 19 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1992. p. 1887-90.
- Hay RJ. Micosis profundas. In: Fitzpatrick, ed. Dermatología en Medicina General. 5 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2001. p. 2518-20.
- Bullock WE. *Histoplasma capsulatum*. In: Mandell, ed. Enfermedades infecciosas. Buenos Aires: Editorial Panamericana S.A.; 1997. p. 2627-42.
- Negrón R. Micosis asociadas al SIDA. In: Benetucci Jyc, ed. SIDA y enfermedades asociadas. 2 ed. Buenos Aires: Fundación de ayuda al inmunodeficiente (FUNDAI); 2001. p. 310-3.
- Arechavala AI, Robles AM, Negrón R, Bianchi MH, Taborda A. Efficacy of different diagnosis methods in systemic mycoses associated with AIDS. Rev Inst Med Trop. Sao Paulo 1993;35(2):163-9.
- Karimi K, Wheat LJ, Connolly P, Cloud G, Hajjeh R, Wheat E, et al. Differences in Histoplasmosis in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome in the United States and Brazil. J Infect Dis 2002;186:1655-60.

10. Rodríguez Barrera ME, Capó de Paz V, Fernández Andreu CM, Martínez Machín G, Ricardo Fonseca ME, Díaz Jidi M. Histoplasmosis cutánea diseminada como forma de presentación del SIDA. *Actas Dermo-Sif* 1992;83(6):332-4.
11. Fernández CM. Epidemiología de la histoplasmosis en Cuba. *VITAE Acad Bioméd Dig* 2001;9: Available from: <http://caibco.ucv.ve/caibco/caibco/vitae/vitaenueve/articulos/micologia/histoplasmosis/archivospdf/histopla.pdf>
12. Capó de Paz V, Rodríguez ME, Borrajero M, Martínez Reyes R. Reporte del primer caso de histoplasmosis cutánea en un paciente cubano con SIDA. *Actas Dermo-Sif* 1990;81(6):429-31.
13. DNE. Anuario Estadístico de Salud 2002. Ciudad de La Habana: MINSAP; 2002.
14. Fernández CM, Corral C, Martínez G, Rodríguez ME, Ruiz A. Histoplasmosis diseminada progresiva en pacientes con SIDA. *Rev Cubana Med Trop* 1996;48(3):163-6.
15. Negroni R. Histoplasmosis. 1990. *Micosis Asociadas al SIDA*. Parte 2. Cited 2003. Available from: <http://caibco.ucv.ve/caibco/caibco/vitae/vitaenueve/articulos/micologia/micosis/archivoshtml/histoplasmosis.htm>
16. Reyes M, Arenas LR, Pichardo P, Vick R, Torres A, Zacarías R. Histoplasmosis cutánea y SIDA. *Gac Med Mex* 2003;139(3):270-5.
17. Wheat U, Connolly PA, Baker RL, Curfman MF, Eads ME, Israel KS, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine* 1990;69(6):361-74.
18. Eidbo J, Sánchez RL, Tschen JA, Ellner KM. Cutaneous manifestation of histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Surg Pathol* 1993;17:110-6.
19. Bellman B, Berman B, Saksen H, Kirsner RS. Cutaneous disseminated histoplasmosis in AIDS patients in South Florida. *Int J Dermatol* 1997;36(8):599-603.
20. Laochumroonvorapong P, DiCostanzo DP, Hong Wu, Srinivasan K, Abusamieh M, Levy H. Disseminated histoplasmosis presenting as pyoderma gangrenosum-like lesions in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *International J Dermatol* 2001;40(8):518-21.
21. Myskowski PL, Ahkami R. Dermatologic complications of HIV infection. *Med Clin N Am* 1996;80:1415-35.
22. Orozco-Topete ML, De la Luz R, Reyes E. Histoplasmosis cutánea en nueve pacientes con SIDA. *Rev Invest Clin* 1998;50(6):525-8.
23. Rodríguez G, Ordoñez N, Motta A. *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* within cutaneous nerves in patients with disseminated histoplasmosis and AIDS. *Br J Dermatol* 2001;144(1):205-7.
24. Wheat LJ, Connolly P, Haddad N, Le Monte A, Brizendine E, Hafner R. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with itraconazole versus fluconazole in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:248-50.
25. Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin N Am* 2003;17:1-19.
26. Wheat LJ, Chetchotisakd P, Williams B, Connolly P, Shutt K, Hajjeh R. Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. *Clin Infect Dis* 2000;30:877-81.
27. Wheat LJ, Sarosi G, McKinsey D, Hamill R, Bradsher R, Johnson P, et al. Practice guidelines for management of patients with histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2000;30:688-95.

Recibido: 8 de septiembre de 2006. Aprobado: 2 de abril de 2007.
Dra. *María E. Rodríguez*. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". AP 601, CP 11300, Ciudad de La Habana, Cuba. Fax: 53-7-2046051. Correo electrónico: mariaelena@ipk.sld.cu