

Histoplasmosis diseminada con manifestaciones cutáneas en VIH avanzado: reporte de caso

Disseminated histoplasmosis with skin manifestations in advanced HIV: Case report

Francisco Arreola-Banda^{1a}, Olivia López-Lachica^{1b}, Guillermo García-Maldonado^{1c}, Carlos Salvador Alcázar-Quifones^{1d}, Pedro Rodríguez-Alejandro^{2e}, Jorge Arturo Castillo-Meraz^{3f}

Resumen

Introducción: la histoplasmosis es una micosis sistémica causada por el agente *Histoplasma capsulatum*. Sus manifestaciones clínicas dependen de la carga fúngica inhalada y del estado inmunológico del hospedero, las cuales van desde una infección asintomática (90%), hasta una enfermedad diseminada, especialmente en personas contagiadas con VIH y recuento de linfocitos T CD4 menor a 150 células. Su sintomatología inicial es inespecífica caracterizada por fiebre, pérdida de peso, tos seca y dolor torácico. Se disemina hacia otros órganos, siendo la piel un sitio poco frecuente observándose lesiones de amplio polimorfismo. La forma diseminada requiere un alto índice de sospecha y debe diferenciarse de otras patologías comunes en pacientes con infección avanzada por VIH, como tuberculosis pulmonar.

Caso clínico: paciente hombre de 33 años con diagnóstico de VIH/SIDA C3, tuberculosis pulmonar y dermatosis de 9 meses de evolución, con mal apego a tratamiento que fallece por complicaciones secundarias a histoplasmosis diseminada.

Conclusión: la histoplasmosis es una micosis oportunista frecuente en pacientes con enfermedad por VIH avanzada, especialmente en áreas endémicas, por lo que se recomienda iniciar protocolo diagnóstico de manera temprana y concientizar la importancia del apego al tratamiento, debido a la rápida progresión de la variante diseminada y su alta mortalidad.

Abstract

Background: Histoplasmosis is a systemic mycosis caused by the agent *Histoplasma capsulatum*. Its clinical manifestations depend on the inhaled fungal load and can vary from an asymptomatic infection (90%) to a disseminated disease, especially in HIV infections and a CD4 T lymphocyte count of less than 150 cells. Its initial symptoms are nonspecific, including fever, weight loss, dry cough, and chest pain. It spreads to other organs, with the skin being a rare site where lesions of wide polymorphism are observed. The disseminated form requires a high index of suspicion and must be differentiated from other common pathologies in patients with advanced HIV infection such as pulmonary tuberculosis.

Clinic case: A 33-year-old male with a diagnosis of HIV/AIDS C3, pulmonary tuberculosis and dermatosis of 9 months' evolution, with poor adherence to treatment who died of complications secondary to disseminated histoplasmosis.

Conclusion: Histoplasmosis is a common opportunistic mycosis in patients with advanced HIV disease, especially in endemic areas, so it's recommended to start an early diagnostic protocol and raise awareness of the importance of adherence to treatment, due to the rapid progression of the disseminated variant and its high mortality.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 33, Servicio de Medicina Interna. Monterrey, Nuevo León, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 33, Departamento de Investigación y Educación en Salud. Monterrey, Nuevo León, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 33, Departamento de Anatomía Patológica. Monterrey, Nuevo León, México

ORCID: 0009-0002-1642-2657^a, 0009-0001-7688-6317^b, 0009-0002-9439-2609^c, 0009-0002-0509-9444^d, 0009-0005-6942-1692^e, 0009-0004-4153-783X^f

Palabras clave

Histoplasmosis
VIH
Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

Keywords

Histoplasmosis
HIV
Acquired Immunodeficiency Syndrome

Fecha de recibido: 07/09/2023

Fecha de aceptado: 25/10/2023

Comunicación con:

Francisco Arreola Banda

✉ arreola.banda@hotmail.com

☎ 81 2866 7573

Cómo citar este artículo: Arreola-Banda F, López-Lachica O, García-Maldonado G *et al.* Histoplasmosis diseminada con manifestaciones cutáneas en VIH avanzado: reporte de caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(2):e5646. doi: 10.5281/zenodo.10712236

La histoplasmosis es una micosis sistémica causada por el agente *Histoplasma capsulatum*, del cual existen dos variantes: *Histoplasma capsulatum var. duboisii* e *Histoplasma capsulatum var. capsulatum*, siendo esta última la más frecuente y también la más peligrosa.^{1,2} Es sumamente endémica en algunas zonas de América del Norte, América Central y América del Sur,³ donde la prevalencia de la infección puede ser hasta del 30%,¹ estimando mundialmente que existen 40 millones de enfermos y se calculan 200 mil casos nuevos cada año.⁴ Adicionalmente, se considera que está presente en hasta el 15% de las muertes relacionadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) cada año.³ En México, se estiman anualmente entre 112 y 325 casos al año,⁵ con predominio en los estados de: Chiapas, Guerrero, San Luis Potosí, Nuevo León, Tamaulipas, Veracruz y Oaxaca.⁶

El *Histoplasma* es un hongo dimorfo que crece como moho en el medio ambiente y como levadura en los tejidos humanos.¹ Su modo de infección es, primordialmente, por inhalación de microconidias que usualmente se encuentran en el excremento de aves y murciélagos, las cuales son fagocitadas por los macrófagos alveolares, donde se transforman en elementos levaduriformes y se diseminan por vía hematogena.^{2,7} Las personas con ocupaciones como mineros, ingenieros, granjeros, arqueólogos, recolectores de guano, antropólogos, geólogos y obreros de la construcción tienen mayor riesgo de adquirir la infección.⁶

Las manifestaciones clínicas dependen principalmente de la carga fúngica inhalada,¹ puede variar desde una infección asintomática hasta una enfermedad diseminada potencialmente mortal. En el hospedero inmunocompetente y en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) con recuentos de linfocitos T CD4 >150 células/microL, generalmente se presenta como una enfermedad pulmonar leve y autolimitada.^{8,9} En cambio, los pacientes con infección por VIH y linfocitos T CD4 ≤ 150 células/microL pueden presentar una variante diseminada manifestada inicialmente por fiebre y pérdida de peso.¹⁰

Las manifestaciones dermatológicas de la histoplasmosis diseminada se observan en el 17% de los casos en pacientes con coinfección por el VIH; en relación con la inmunidad del hospedero su presentación clínica es polimorfa, debido a que ninguna lesión se puede señalar como patognomónica.^{2,7}

Presentamos el reporte de un caso de un paciente con histoplasmosis diseminada con predominio de afección cutánea de más de 9 meses de evolución, quien fallece por complicaciones asociadas a dicha patología, con el objetivo de evidenciar que la histoplasmosis es una de las infecciones oportunistas más frecuentes causadas por hongos en personas con infección por VIH.

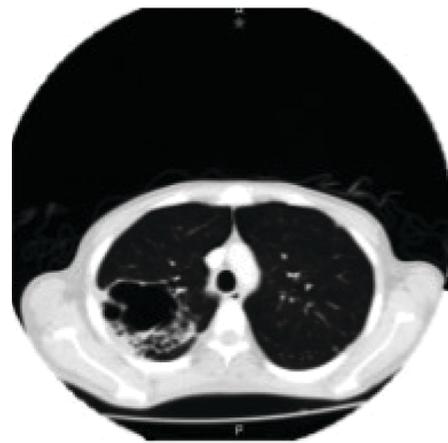
Caso clínico

Paciente hombre de 33 años, originario de Nuevo León, trabajador de la construcción y carpintería, niega viajes fuera del estado en el último año, niega enfermedades crónico-degenerativas.

Inicia padecimiento en julio de 2022 con fiebre mayor a 40 °C de predominio vespertino-nocturno que no cedía con antipiréticos, escalofríos, diaforesis profusa, pérdida de peso no intencionada de aproximadamente 17 kg en menos de un mes, así como episodios intermitentes de diarrea. Acudió a su Unidad de Medicina Familiar en agosto del 2022, determinando infección por VIH. Se realizó baciloscopia seriada con resultado positivo y se inició tratamiento contra tuberculosis de primera línea en fase intensiva. Semanas después presentó pápulas eritematosas, no dolorosas en región torácica, las cuales se diseminaron hacia abdomen y extremidades, sin afectación en palmas o plantas.

Se hospitalizó al paciente por primera vez en octubre de 2022 por dermatosis diseminada, artralgias y disnea de moderados esfuerzos, y se observaron lesiones nodulares que ulceran, forman costra y resuelven dejando cicatriz hiperpigmentada, con predominio en extremidades superiores, tórax y abdomen. El paciente cumplía con los criterios de enfermedad por VIH/SIDA C3, por lo que se inicia la terapia antirretroviral con Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina, así como profilaxis con Trimetoprima-Sulfametoxazol y Flucanazol, esto por recuento de linfocitos T CD4: 6 /μL y la carga viral VIH: 47,480 copias/mL. Se realizó biopsia de lesión en tórax el 3 de noviembre del 2022 y tomografía de tórax simple y contrastada (figura 1), se programó broncoscopia y egresó con tratamiento contra tuberculosis.

Figura 1 Tomografía de tórax corte axial



Se observa lesión cavitada pulmonar derecha 6.7 cm - 3.9 cm asociada a engrosamiento septal lobulillar y bronquiectasias en dicha región. Resto de parénquima pulmonar sin lesiones

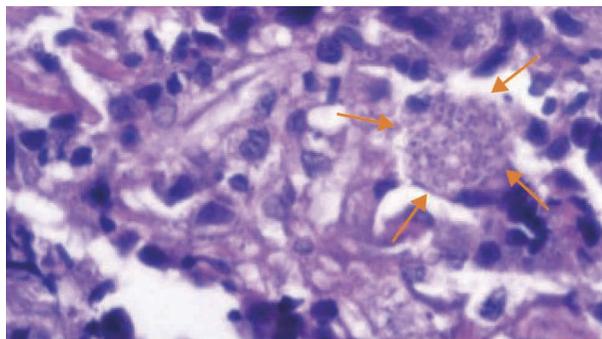
El paciente no acude a broncoscopia, suspende tratamiento y es hospitalizado nuevamente a finales de marzo del 2023 por progresión de lesiones en piel y dificultad respiratoria, observando en sus resultados de laboratorios pancitopenia, y carga viral para VIH de 83,953 copias/mL, linfocitos T CD4: 2.0/ μ L. A la exploración física reporta dermatosis diseminada a cara, caracterizada por múltiples neoformaciones de aspecto nodular, algunas de aspecto papular umbilicadas, costras melicéricas sanguinolentas, úlceras acompañadas de sangrado y lesiones necróticas; en labio presenta erosiones y en extremidades máculas hiperpigmentadas posinflamatorias, dolorosas a la palpación y fácil descamación, sin respetar palmas y plantas (figura 2).

El 3 de abril del 2023 se recabó reporte de biopsia, y se observó proceso granulomatoso con estructuras micóticas consistentes con *Histoplasma capsulatum* (figura 3), determinando diagnóstico de histoplasmosis diseminada, iniciando anfotericina B, sin embargo, presentó paro cardiopulmonar refractario a maniobras de reanimación avanzadas. El paciente falleció el 4 de abril del 2023.

Discusión

La histoplasmosis diseminada en las personas con infección por VIH es una enfermedad que puede progresar rápidamente y ser mortal.³ Esta infección oportunista tiene alta tasa de mortalidad en pacientes que viven con VIH en

Figura 3 Biopsia de piel con tinción de hematoxilina-eosina (40x)



Se observa proceso granulomatoso no caseificante del que resalta la presencia de histiocitos repletos de levaduras redondas y uniformes con núcleo excéntrico de localización intracitoplasmática de *Histoplasma capsulatum* (flechas naranjas)

Latinoamérica y se considera una enfermedad definitoria de SIDA desde 1987.^{5,11}

Las lesiones cutáneas pueden ser primarias y desarrollarse a través de la inoculación directa del hongo en la piel (muy infrecuente) o secundarias a su diseminación hematogena. Aparecen con mucha mayor prevalencia en pacientes inmunosuprimidos, caracterizadas por su marcado polimorfismo y pueden presentarse como pápulas, placas, pústulas, nódulos, erosiones, lesiones moluscoideas o acneiformes,² siendo esto observado en distintos reportes de caso a nivel mundial (cuadro I).

Figura 2 Dermatitis diseminada



A) Dermatitis diseminada a cara y tronco anterior, caracterizada por neoformaciones de aspecto nodular, confluentes, algunas umbilicadas, erosionadas y con costras serohemáticas. B) Dermatitis diseminada a tronco anterior y extremidades superiores caracterizada por hiperpigmentación difusa y úlceras de diferentes tamaños con costras serohemáticas. C) Dermatitis localizada extremidad superior caracterizada por múltiples neoformaciones exofíticas de diferentes formas y tamaños, algunas confluentes de superficie verrugosa

Cuadro I Casos clínicos de histoplasmosis diseminada con afectación cutánea reportados en la literatura

País	Año	Sexo	Edad	Breve descripción del caso
Argentina	2018	Masculino	75	Hombre de 75 años con trasplante hepático por colangitis esclerosante primaria, en tratamiento con metilprednisona, tacrolimus y ácido micofenólico. Consultó por fiebre y deterioro sensorial. Presentaba múltiples pápulas purpúricas, redondeadas, de 2 a 4 mm, con umbilicación central, localizadas en rostro, abdomen y miembros. La TC de tórax mostró infiltrados micronodulillares bilaterales. El frotis directo con tinción de Giemsa, el cultivo y el estudio histopatológico de piel revelaron la presencia de <i>H. capsulatum</i> . Se inició anfotericina liposomal; sin embargo, 4 días después presentó disfunción orgánica múltiple y falleció ²
Australia	2019	Masculino	45	Hombre de 45 años, antecedente de VIH/SIDA. Consultó por dermatosis diseminada en cara, cuello y tronco superior caracterizada por lesiones pápulo-escamosas de color café-violáceo, levemente pruriginosas sin síntomas acompañantes. Se confirma histoplasmosis diseminada por cultivo de tejidos y PCR. Se inicia tratamiento con fluconazol logrando remisión de lesiones ¹²
India	2020	Femenino	35	Mujer de 35 años, VIH positiva. Consultó por dermatosis generalizada caracterizada por lesiones pápulo-nodulares con umbilicación central y formación de costras 20 días después de inicio de terapia antirretroviral. Se confirmó diagnóstico de histoplasmosis diseminada con biopsia de piel. Se inició tratamiento con anfotericina B liposomal durante dos semanas y se continuó con itraconazol durante 18 meses con remisión completa de lesiones ¹³
India	2021	Femenino	65	Mujer de 65 años, antecedente de artritis reumatoide en tratamiento con metotrexato y esteroides orales intermitentes. Consultó por dermatosis diseminada caracterizada por múltiples placas costrosas hiperpigmentadas en cara y placas múltiples, bien definidas, de anulares a policíclicas, con erosiones y costras sobre la cara anterior y posterior del tronco. Se documenta en paraclínicos hipoalbuminemia, anemia y trombocitosis. TC de torax con cambios fibróticos en parches y hebras fibroticas subpleurales. Se confirma diagnóstico de histoplasmosis diseminada por histopatología y aspirado de médula ósea. Se inicia tratamiento con itraconazol oral, no obstante paciente pierde seguimiento ¹⁴
México	2021	Masculino	31	Hombre de 31 años, VIH positivo. Consultó por hiporexia, malestar general y pérdida de peso. Posteriormente presentó dermatosis en la región facial, caracterizada por pápulas eritematosas que se diseminaron a la región torácica, las extremidades y el abdomen complicándose con lesiones necróticas, sin afectar las palmas, ni plantas. Los estudios paraclínicos revelaron alteración en las pruebas de función hepática, pancitopenia y lesión renal aguda. La TC de tórax mostró un patrón retículo-nodular difuso, predominantemente en la zona posterior y en las bases pulmonares, con zonas de atelectasias. Se inicia tratamiento con anfotericina B deoxicolato y se realiza toma de biopsia de piel, biopsia de hueso y biopsia de ganglio inguinal que tuvieron reporte confirmatorio de histoplasmosis. Después de dos semanas de tratamiento intravenoso se decide su egreso con manejo médico ambulatorio a base de terapia antirretroviral y fluconazol ⁴

TC: tomografía computada; PCR: reacción en cadena de polimerasa

La tuberculosis es la principal infección para considerar en el diagnóstico diferencial de la histoplasmosis, siendo muy difícil distinguir entre ambas patologías, y su coexistencia es considerada un dilema médico frecuente para el personal de la salud que trata a pacientes con infección avanzada por el VIH. Este problema es observado con mayor frecuencia en entornos clínicos endémicos de ambas enfermedades,^{15,16} como lo son algunas zonas de nuestro país.^{5,6}

En las descripciones clínicas de pacientes con histoplasmosis y tuberculosis concomitante, la fiebre fue la manifestación más común (75%) y la mitad de los casos presentó linfadenopatías, dolor abdominal y síntomas respiratorios, como tos aislada. El diagnóstico de histoplasmosis se retrasó en países no endémicos.¹⁶

Se han intentado realizar múltiples estudios para identificar patrones clínicos útiles para diferenciar la histoplas-

mosis y tuberculosis en pacientes que viven con VIH, sin embargo, no ha sido posible distinguir las basándose únicamente en la evaluación clínica de los signos y síntomas, además, presentan alteraciones radiológicas muy similares por lo que es necesario realizar estudios más específicos para su correcta identificación.^{15,16}

En relación con los estudios de imagen, las radiografías de tórax de pacientes con histoplasmosis muestran anomalías pulmonares en aproximadamente el 50% de los pacientes. La presencia de nódulos pequeños, múltiples y difusos es el patrón más común.^{1,17} En la tomografía de tórax se observan opacidades difusas en forma de parches o infiltrados intersticiales, que pueden acompañarse de adenopatías hiliares y mediastínicas,¹ siendo estas últimas poco frecuentes en los pacientes con VIH/SIDA.¹⁸ A diferencia de la tuberculosis pulmonar, es infrecuente encontrar cavitaciones en histoplasmosis pulmonar aguda, las cuales se describen con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad pulmonar crónica establecida de cualquier causa y con antecedente de tabaquismo y, hasta en el 8% de estos casos, se observa destrucción parenquimatosa y cavitaciones bilaterales.^{18,19}

El diagnóstico clásico se basa en el estudio histopatológico, cultivos y microscopía;^{4,20} el aislamiento de histoplasma a partir de muestras clínicas es el patrón de referencia para el diagnóstico de histoplasmosis.^{4,17} Los hallazgos morfológicos en las muestras de biopsia observadas por microscopía incluyen granulomas, agregados linfocitos e infiltrados difusos de células mononucleares, siendo posible observar el hongo como células similares a levaduras dentro de macrófagos o histiocitos.²¹

Recientemente se ha descrito que las pruebas de detección de antígenos ofrecen el rendimiento analítico más alto en el diagnóstico de la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH (sensibilidad de 95% y especificidad de 97%).²²

No se ha documentado algún consenso sobre utilizar métodos de tamizaje para histoplasmosis en pacientes asintomáticos con VIH de recién diagnóstico, sin embargo, si se encuentran en zonas de alta exposición y/o presentan recuentos de linfocitos T CD4 menores a 150 células/microL acompañados de manifestaciones clínicas como fiebre, pérdida de peso, disnea, lesiones en piel o mucosas, náuseas, vómitos, dolor abdominal, hepatoesplenomegalia o linfadenopatías, se puede considerar la prueba de detección de antígenos del *Histoplasma spp* como método principal de tamizaje y/o diagnóstico, justificado por su excelente rendimiento, reproducibilidad, rapidez y por tratarse de pruebas no invasivas.^{3,10} Adicionalmente, se recomienda la profilaxis primaria con itraconazol a dosis de 200 mg al

día en pacientes asintomáticos que se encuentran en zonas de alto riesgo de exposición hasta alcanzar una carga viral indetectable y un recuento de linfocitos T CD4 superior a 150 células/microL con la terapia antirretroviral.²³

El tratamiento varía según las manifestaciones clínicas, la gravedad de la enfermedad y el estado inmunológico del paciente.^{12,17} En casos con histoplasmosis leve a moderada con coinfección por el VIH/SIDA se recomienda administrar itraconazol como primera línea de tratamiento, en dosis de 200 mg dos veces al día después de una dosis de carga de 200 mg tres veces al día durante tres días.^{3,12} En casos con histoplasmosis grave, se recomienda administrar anfotericina B liposomal, en dosis de 3 mg/kg una vez al día durante dos semanas como el tratamiento de preferencia y dada su toxicidad renal, la duración del tratamiento se puede acortar en función de la respuesta clínica.^{1,3}

Después de un tratamiento de inducción eficaz las tasas de recaída pueden llegar a ser de hasta 90% en quienes no reciben tratamiento de mantenimiento.^{3,24} Se recomienda administrar itraconazol en dosis de 200 mg dos veces al día durante 12 meses, contemplando que se puede disminuir la duración del tratamiento si el paciente está clínicamente estable, recibe tratamiento antirretroviral, ha suprimido la carga viral y ha mejorado su estado inmunitario.³

Finalmente, el uso de itraconazol en pacientes que viven con VIH puede ocasionar interacciones con fármacos antirretrovirales particulares, por lo que se remite al lector a las guías correspondientes.

Conclusiones

La infección por histoplasma es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con infección por VIH/SIDA, especialmente en su variante diseminada, que es la forma de presentación más frecuente y mortal en este grupo de pacientes.

A pesar de que el hongo se encuentra de manera endémica en muchas regiones del país, es infradiagnosticada en nuestro medio, por lo que se debe realizar un abordaje diagnóstico temprano en relación con las posibilidades diagnósticas de cada unidad de salud, teniéndola como un diagnóstico diferencial importante de tuberculosis.

Las manifestaciones cutáneas, aunque son infrecuentes, están asociadas a la variante diseminada y de no tratarse puede progresar a lesiones severas e incapacitantes, por lo que se debe tener una alta sospecha diagnóstica y considerar como un diferencial importante de dermatosis en el paciente con VIH.

Se debe buscar concientizar el adecuado apego al tratamiento y seguimiento, con el objetivo de lograr un aumento en los niveles de linfocitos T CD4, mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir la mortalidad de esta patología.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Barros N, Wheat J, Hage C. Pulmonary Histoplasmosis: A Clinical Update. *J Fungi (Basel)*. 2023; 9(2): 236-21. doi: 10.3390/jof9020236.
2. Gómez L.V, Torre A.C, Hernández B.A, et al. Manifestaciones mucocutáneas de la infección por *Histoplasma capsulatum* en pacientes inmunosuprimidos. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2018; 4: 27-32. doi.org/10.1016/j.ad.2017.08.006.
3. Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud. Directrices para el diagnóstico y el manejo de la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH. 2020; 11-56. doi.org/10.37774/9789275322482.
4. Montero F, Cruz C, Mejía B, et al. Histoplasmosis diseminada. *Med Int Méx*. 2023; 39(2): 397-401. doi.org/10.24245/mim.v39i2.5402.
5. Méndez L.J. Histoplasmosis [Internet]. México: Asociación Mexicana de Micología Médica, A.C; 2021 [citado el 05 de septiembre del 2023]. Disponible en: <https://www.ammac.org.mx/histoplasmosis/>
6. Castro L, Gómez C, Uhía C, et al. Histoplasmosis cutánea primaria: Reporte de caso. *Dermatología, Cosmética, Médica y Quirúrgica*. 2020; 18(4): 281-286.
7. Gupta N, Vinod K, Mittal A, et al. Histoplasmosis, heart failure, hemolysis and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pan Afre Med J*. 2019; 32. doi:10.11604/pamj.2019.32.43.14954.
8. Putot A, Perrin S, Jolivet A, et al. HIV-associated disseminated histoplasmosis in western French Guiana, 2002–2012. *Mycoses Diagnosis, Therapy and Prophylaxis of Fungal Diseases*. 2015; 58:160-166. doi.org/10.1111/myc.12293.
9. Sevestre J, Housseine L. Disseminated Histoplasmosis. *N Engl J Med*. 2019 Mar 14;380(11): 13. doi: 10.1056/NEJMicm1809792. PMID: 30865801.
10. Myint T, Leedy N, Villacorta C, et al. Histoplasmosis asociada al VIH: perspectivas actuales. *VIH SIDA (Auckl)*. 2020; 12:113. doi: 10.2147/HIV.S185631.
11. Hajjeh R, Pappas P, Henderson H, et al. Multicenter case-control study of risk factors for histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected persons. *Clinical Infection Disease*. 2001; 32:1215. doi: 10.1086/319756.
12. Lin M, Mazzoni D, Gin D. Disseminated cutaneous-only histoplasmosis in a patient with AIDS. *Australas J Dermatol*. 2019 Nov;60(4): 330-332. doi: 10.1111/ajd.13108.
13. Sharma A, Gupta S. Disseminated cutaneous histoplasmosis: A bedside diagnosis. *Indian J Med Res*. 2020 nov;152(1): 239-240. doi:10.4103/ijmr.IJMR_2416_19.
14. Panuganti S, Varala S, Damarla S, et al. A rare case of disseminated cutaneous histoplasmosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2022 May-Jun;88(4):533-536. doi: 10.25259/IJDVL_1184_2021.
15. Agudelo C, Restrepo C, Molina D, et al. Tuberculosis and histoplasmosis in AIDS patients. *Am J Trop Med Hyg* 2012; 87:1094. doi: 10.4269/ajtmh.2012.12-0292.
16. Caceres D, Valdez A. Histoplasmosis and Tuberculosis Co-Occurrence in People with Advanced HIV. *J. Fungi*. 2019; 5(3), 73: 1-10. <https://doi.org/10.3390/jof5030073>.
17. Araúz A, Papinini P. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2021 Jun;35(2):471-491. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.011.
18. Kunin J, Blasco L, Hamid A, et al. Thoracic Endemic Fungi in the United States: Importance of Patient Location. *Radiographics* 2021; 380-98. doi:10.1148/rg.2021200071
19. Sánchez S, Fernández S, Elvira S, et al. Espectro radiológico de la histoplasmosis diseminada en pacientes VIH [Internet]. España: 35 congreso Nacional SERAM. 2021. [citado el 05 de septiembre del 2023]. Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/4158>
20. Toscanini M, Nusblat A, Cuestas M. Diagnosis of histoplasmosis: current status and perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2021 Mar;105(5):1837-1859. doi: 10.1007/s00253-021-11170-9.
21. Hage C, Davis T, Fuller D, et al. Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection in BAL fluid. *Chest*. 2010; 137:623. doi: 10.1378/chest.09-1702.
22. Caceres D, Knuth M, Derado G, et al. Diagnosis of progressive disseminated histoplasmosis in advanced HIV: a meta-analysis of assay analytical performance. *J Fungi (Basilea)*. 2019; 5:76 doi: 10.3390/jof5030076.
23. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the CDC, the NHI, and the HIVMA. 2018. [citado el 11 de octubre del 2023]. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/whats-new-guidelines>
24. Thompson G, Le T, Chindamporn A, et al. Global guideline for the diagnosis and management of the endemic mycoses: an initiative of the ECMM in cooperation with the ISHAM *Lancet Infect Dis*. 2021 Dec;21(12):e364-e374. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00191-2.