

Histoplasmosis cutánea primaria. Reporte de caso

Primary Cutaneous Histoplasmosis. Case Report

Lina Paola Castro Castillo,¹ Carlos Fernando Gómez Calcetero,² Camilo Andrés Uhía³ y Luis Gustavo Celis⁴

¹ Médico general, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia

² Residente de Hematología, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud; médico internista, Universidad El Bosque, Hospital Santa Clara, Bogotá, Colombia

³ Médico internista, Universidad El Bosque, Hospital Santa Clara, Bogotá, Colombia

⁴ Profesor adjunto, biólogo y especialista en bioética, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia

RESUMEN

La histoplasmosis se considera la micosis del sistema respiratorio más frecuente, producida por hongos denominados *Histoplasma capsulatum* variedad *capsulatum*; en América del Sur este hongo se observa en Colombia. En áreas endémicas, *Histoplasma capsulatum* es un patógeno primario, pero este hongo puede convertirse en un patógeno oportunista en casos de inmunosupresión subyacente. Las personas con ocupaciones como mineros, ingenieros y profesiones similares tienen un mayor riesgo de contraer la infección. La histoplasmosis cutánea primaria es una entidad rara, la mayoría de los casos ocurren debido a la implantación traumática del agente etiológico en la piel, que produce una lesión única inespecífica.

Se reporta el caso de una paciente de 43 años, con seis meses de lesión cutánea a nivel de la fosa nasal izquierda asociada a congestión nasal y rinorrea; en consulta de medicina general se comenzó tratamiento con antihistamínicos, no hubo mejoría. Fue valorada en el área de Dermatología donde se reportó biopsia de piel positiva para levaduras de *Histoplasma*. Se inició tratamiento con anfotericina B y se solicitó ELISA para VIH, anticuerpo para hepatitis C y B con resultados negativos. Después de ocho días con anfotericina B se hizo cambio a itraconazol, con evolución satisfactoria. Se dio de alta con tratamiento oral antimicótico por 12 semanas.

PALABRAS CLAVE: *Histoplasma capsulatum*, *histoplasmosis*, *levaduras*, *biopsia de piel*, *ELISA para VIH*, *anfotericina B*, *itraconazol*.

Introducción

La histoplasmosis es una infección producida por los hongos denominados *Histoplasma capsulatum* variedad *capsulatum*, considerado un hongo dimorfo no encapsula-

ABSTRACT

Histoplasmosis is considered the most frequent respiratory system mycosis, caused by *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. In South America it is observed in Colombia. In endemic areas, *H. capsulatum* is a primary pathogen but becomes an opportunistic pathogen in cases of underlying immunosuppression. People with occupations such as miners, engineers and similar professions have a higher risk of contracting the infection. Primary cutaneous histoplasmosis is a rare condition; majority of cases occur due to traumatic implantation obtaining a unique non-specific lesion.

We present a 43-year-old female, with a six-month history of skin lesion on the left nostril, associated with nasal congestion and rhinorrhea. Previously treated with antihistamines without improvement. It was evaluated by dermatology with a positive skin biopsy report for *Histoplasma*. ELISA test was requested for HIV as well as hepatitis C and B antibody, with negative results. Treatment with amphotericin B is initiated and switched after eight days to itraconazole with satisfactory evolution. Ambulatory treatment with oral antifungal for 12 weeks.

KEYWORDS: *Histoplasma capsulatum*, *histoplasmosis*, *yeast*, *skin biopsy*, *HIV-ELISA*, *amphotericin B*, *itraconazole*.

CORRESPONDENCIA

Lina Paola Castro Castillo ■ linacasc@unisabana.edu.co ■ Teléfono: +57 3134269292

Calle 23 F # 81-94, Barrio Modelia, Fontibón, Bogotá, Colombia

do,¹ e *Histoplasma capsulatum* variedad *duboisii* localizado en África.² La histoplasmosis cutánea primaria es una entidad rara³ y poco común (0.5%),⁴ es una lesión única de aspecto chancriforme, polimorfo e inespecífico.⁵ El hábitat

natural de *Histoplasma capsulatum* es el suelo y los detritos vegetales, especialmente si están enriquecidos con excrementos de murciélagos y aves.⁶ La principal forma de diseminación es a través del aire;¹ y 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.⁷

Las áreas endémicas más frecuentes se localizan en América. En Estados Unidos es predominante en los estados de Missouri, Kentucky, Tennessee, Illinois y Ohio; también se encuentra en Puerto Rico; México (en Chiapas, Guerrero, San Luis Potosí, Nuevo León, Tamaulipas, Veracruz y Oaxaca); en Centroamérica se observa en Guatemala, el norte de Panamá y Belice; y en Sudamérica se encuentra en Colombia, Venezuela, Perú, Brasil, Argentina y Surinam. En las áreas endémicas el *Histoplasma capsulatum* es un patógeno primario, pero se convierte en un patógeno oportunista en los casos de inmunosupresión subyacente.^{8,9}

Existen métodos para el diagnóstico de esta micosis, como la histopatología, cultivos, detección de antígenos y detección de anticuerpos antihistoplasma.¹⁰⁻¹⁴ Una vez confirmado el diagnóstico, se indica tratamiento antimicótico sistémico con anfotericina B o fluconazol, según las necesidades y el requerimiento del paciente.^{15,2}

Reporte de caso

Presentamos el caso de una paciente de 43 años de edad, ama de casa, sin antecedente de importancia, ingresa con cuadro clínico de seis meses de evolución en una lesión cutánea a nivel de la fosa nasal izquierda asociada a congestión nasal y rinorrea. Con antecedentes personales de infección por virus de papiloma humano hace siete años, herpes genital, síndrome de intestino irritable y sinusitis; y antecedentes farmacológicos de uso de fluconazol una tableta cada ocho días (dos dosis) y doxiciclina durante 15 días, al inicio de la sintomatología. En el examen físico se observó lesión eritematosa con excoriación y compromiso del cartílago del ala nasal izquierda (figura 1). Inicialmente recibió consulta en Medicina General, donde se comenzó tratamiento con antihistamínicos, sin mejoría. Además, la paciente informó uso de fluconazol una tableta cada ocho días y doxiciclina por 15 días, sin que haya tenido mejoría.

Posteriormente fue remitida para valoración en el área de Dermatología, donde en mayo de 2013 solicitaron biopsias de piel. Los primeros resultados fueron negativos para *Leishmania* spp. (figuras 2 y 3); el 11 de junio de ese año se solicitó nueva biopsia de piel con coloración



Figura 1. Hallazgos macroscópicos: lesión eritematosa con excoriación y compromiso del cartílago del ala nasal izquierda.

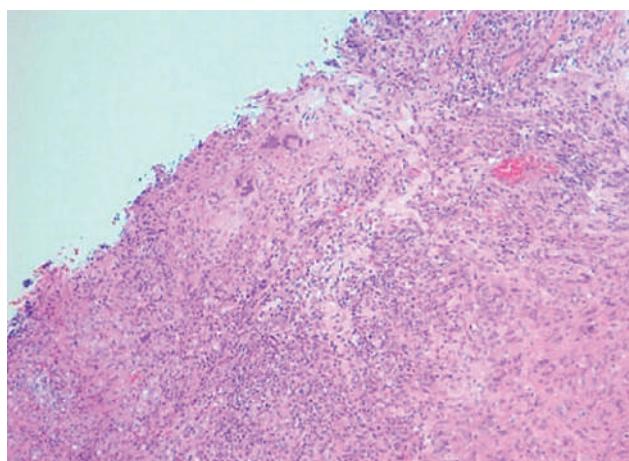


Figura 2. Se descarta leishmaniasis (aumento 10x). Coloración con tinción de Giemsa.

de Grocott, la cual resultó positiva para levaduras de histoplasma, confirmando histoplasmosis cutánea primaria (figura 4).

Se inició tratamiento con anfotericina B, se solicitó ELISA para VIH con resultado negativo; anticuerpo para hepatitis C y antígeno de superficie para hepatitis B, los cuales fueron negativos. Después de ocho días de tratamiento con anfotericina B se hizo cambio de antibiótico a itraconazol, la evolución fue satisfactoria. Se decidió dar de alta a la paciente con tratamiento farmacológico vía oral con itraconazol 200 mg cada 12 horas durante 12 semanas.

Discusión

La histoplasmosis es una micosis frecuente del sistema respiratorio, se produce principalmente por *Histoplasma*

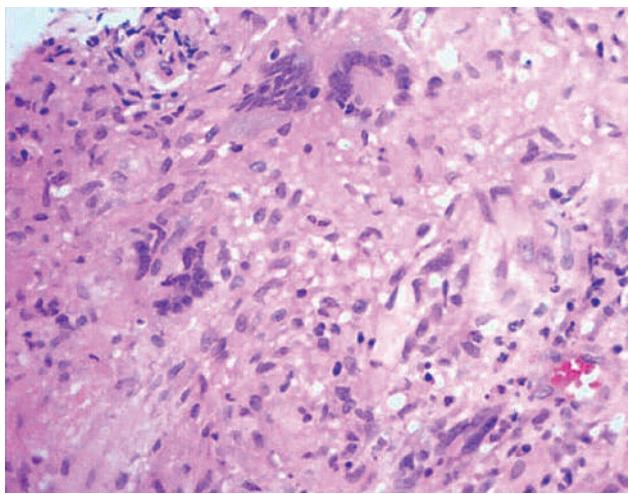


Figura 3. Se descarta leishmaniasis (aumento 100x). Coloración con tinción de Giemsa.

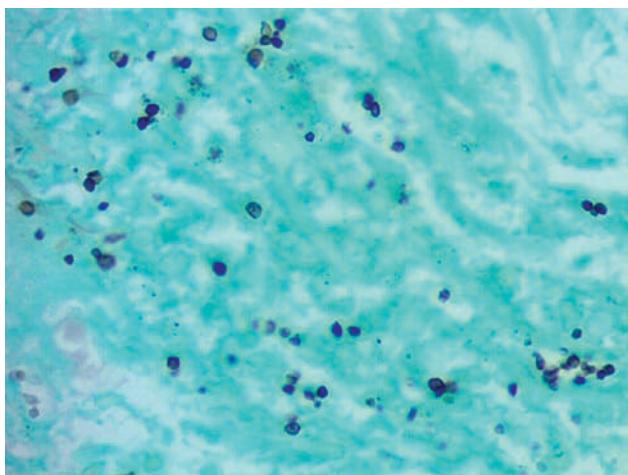


Figura 4. Blastocnidias compatibles con *Histoplasma capsulatum* (aumento 100x). Coloración con tinción de Grocott.

capsulatum, un hongo dimorfo no encapsulado.² Las áreas endémicas más frecuentes se localizan en América, en países como Colombia.⁸ El *Histoplasma capsulatum* es un patógeno primario pero se convierte en un patógeno oportunista en casos de inmunosupresión.⁹

En este caso clínico, la paciente fue diagnosticada con histoplasmosis cutánea primaria (HCP), una entidad extremadamente poco común (0.5%).⁷ La diseminación hematogena se produce cuando existen defectos en la defensa del hospedador.² La mayoría de los casos ocurren probablemente por implantación traumática del agente etiológico en la piel, con posterior aparición de un nódulo o úlcera acompañada de una adenopatía satélite.^{35,16}

Dentro de la patogénesis de esta enfermedad, la transición de micelio a levadura es el determinante crítico para

el establecimiento de la infección.⁸ El calcio y el hierro también son definitivos para el crecimiento del microorganismo, el *Histoplasma* adquiere hierro mediante la liberación de hierro de los sideroforos, producción de reducasa férrica y al modularse el pH cuando se remueve el hierro de la transferrina; y adquiere el calcio a través de proteínas ligadoras de calcio;⁷ proteínas que son codificadas por un gen que sólo se expresa en la fase levaduriforme, haciendo que su presencia sea esencial para la virulencia del hongo tanto *in vitro* como *in vivo*.⁸

La infección se adquiere por inhalación de las microconidias encontradas en suelos húmedos contaminados con heces de aves y/o murciélagos, que llegan al pulmón y pueden diseminarse vía sistémica;¹⁹ y los brotes pulmonares agudos se pueden contraer por exposición laboral o recreativa.² Después de que las conidias ingresan al pulmón y se establecen en los alveolos, se unen a las integrinas CD11/CD18 y luego son fagocitadas por los macrófagos y neutrófilos; posteriormente las conidias se transforman en levaduras intracelulares, migran a los nódulos linfáticos y a órganos ricos en fagocitos mononucleares, como el hígado y el bazo, que se encuentran en reposo pero mueren dentro de las células dendríticas.²⁰

Los macrófagos y las células dendríticas son los principales efectores de la inmunidad natural a este hongo;²¹ y cuando los macrófagos son activados producen óxido nítrico que es el principal mediador de la actividad antihistoplasma. En pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) los macrófagos manifiestan actividad defectuosa en su interacción con *Histoplasma capsulatum*; por lo que estas células se ligan a menos levaduras que las células provenientes de individuos no infectados.²²

Las personas infectadas por *Histoplasma* contienen levaduras, algunas de las cuales permanecen viables por muchos años, algunas tienen poco riesgo para el individuo a menos que se inmunosupriman, a pesar de ello, es probable que algunos microorganismos permanezcan viables y reactiven la infección muchos años después.²³

La gran mayoría de las infecciones primarias son asintomáticas (90%), aunque existe una pequeña proporción de pacientes que sí tienen síntomas. El principal determinante para el desarrollo de síntomas es el tamaño del inóculo, pero la virulencia de la cepa también es importante. Otros factores que contribuyen a la sintomatología son la edad y las enfermedades concomitantes; de esta forma, los ancianos, los menores de dos años de edad y los inmunocomprometidos son más propensos al desarrollo tanto de la enfermedad como a los síntomas diseminados.²⁴ El periodo de incubación es de siete a 21 días; y los síntomas

más comunes son fiebre, cefalea, tos no productiva, escalofríos y dolor torácico. La mayoría de los síntomas se resuelven en 10 días, pero pueden persistir durante varias semanas si el inóculo es grande.²⁵

Las manifestaciones dermatológicas de la histoplasmosis diseminada representan 17% de los casos, en ocasiones asociadas con algún grado de inmunodeficiencia en el hospedero.²⁶

La descripción clásica de la HCP es una lesión única de aspecto chancriforme, polimorfo e inespecífico.⁵

Su presentación clínica se da de múltiples formas: pápulas, nódulos, placas, eritema nodoso, eritema multiforme, pápulas umbilicadas, úlceras, lesiones verruosas, pústulas, entre otras; ninguna se puede señalar como patognomónica de la infección.²⁷ Por ello es conveniente diagnosticar con estudios histopatológicos e identificación del hongo aislado del tejido.

Estas dermatosis se clasifican en dos grupos, sin importar si el paciente tiene o no infección por VIH. El primer grupo es la presencia del hongo en la piel, y el segundo se caracteriza por las reacciones cutáneas atribuibles a la infección micótica sistémica.²⁸

En pacientes con SIDA la frecuencia de las manifestaciones cutáneas y de las mucosas es entre 10 y 25%; pero en América Latina pueden estar presentes hasta en 65% de los pacientes.³ En individuos inmunocompetentes la infección es autolimitada y puede regresar sin tratamiento específico debido a que el *Histoplasma capsulatum* no tiene suficiente afinidad por el tegumento cutáneo.^{3,25}

La diversidad de las lesiones dermatológicas ocasionadas por el género *Histoplasma* no son patognomónicas y es difícil establecer un diagnóstico, por lo que se necesita el uso de métodos diagnósticos como la histopatología.²⁹ La histoplasmosis se presenta con menos frecuencia en forma diseminada con afectación de uno o múltiples órganos, con características clínicas atípicas y su diagnóstico es un reto médico.^{1,30}

En el examen físico se pueden presentar lesiones cutáneas tipo papular eritematoso, nodular necrótico o hiperqueratósico, nodular eritemovioláceo, foliculitis, pústulas, úlceras acneiformes o chancriformes, placas vegetantes y úlceras crónicas.^{30,31} A diferencia de la histoplasmosis pulmonar que usualmente es normal, pero en ocasiones aparecen estertores y/o consolidación.³²

En la actualidad existen diferentes métodos para el diagnóstico de la histoplasmosis; los hallazgos histopatológicos de las muestras de biopsia son granulomas en la mayoría de los casos, agregados linfocíticos, infiltrados mononucleares difusos y levaduras de *Histoplasma* (ovoïdes y miden de 2 a 4 micras de diámetro).¹⁰ En este caso

clínico se utilizó el método histopatológico de biopsia, en donde se encontraron levaduras de *Histoplasma*, lo cual confirmó el diagnóstico.

Los cultivos para hongos se hacen usando la técnica de lisis por centrifugación y son positivos en 65% de los casos. El cultivo para *Histoplasma capsulatum* suele ser el método más específico pero no el más sensible, puesto que el éxito del cultivo varía según la presentación clínica y la experiencia del laboratorio.³³ En el caso clínico que exponemos no se realizó cultivo de tejido para el aislamiento del hongo causal debido a que el laboratorio no tenía la suficiente experiencia para preocesarlo, y los recursos del establecimiento de salud son limitados y escasos, por lo que al contar con una biopsia que ya confirmaba el diagnóstico, no se consideró necesaria la realización del cultivo.

La detección de antígeno de *H. capsulatum* por medio de inmunoensayo enzimático en orina, sangre o muestras de lavado broncoalveolar es muy útil y rápida para el diagnóstico. La detección de galactomanano para *H. capsulatum* es positiva en 60 a 83% de los pacientes con histoplasmosis pulmonar aguda. Se pueden obtener sensibilidades más altas en muestras de orina o suero.¹¹

Otro método diagnóstico es la serología; los anticuerpos anti *H. capsulatum* aparecen durante dos meses posteriores a la exposición y pueden permanecer positivos por años, por lo que no son indicativos de infección activa, sin embargo, pueden no ser positivos en personas inmunocomprometidas. Entre los métodos serológicos se ha demostrado que la inmunofijación del complemento tiene una sensibilidad de 95% frente a la inmunodifusión; no obstante, la inmunodifusión tiene más especificidad que la fijación del complemento y los resultados positivos también pueden verse en otras enfermedades granulomatosas como sarcoidosis y tuberculosis.¹² El papel de la reacción de cadena de la polimerasa (PCR) en el diagnóstico de la histoplasmosis es incierto, puesto que no se conoce la verdadera sensibilidad de la PCR.¹³

La prevención es parte importante del inicio del tratamiento en pacientes con esta patología, pues deben usar prendas protectoras si trabajan en zonas contaminadas con deyecciones de murciélagos y aves.²

La mayoría de los casos de histoplasmosis no requieren tratamiento. A pesar de ello, los pacientes con grandes inóculos y los inmunocomprometidos sí pueden necesitar tratamiento.¹⁴

El itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol y la anfotericina B tienen actividad *in vitro* contra *H. capsulatum*; pero los ensayos clínicos sólo se han conducido con itraconazol, fluconazol y anfotericina B.¹⁴

El tratamiento antimicótico sistémico depende de si la infección es potencialmente mortal y meníngea (severa), en donde en general se usa anfotericina B, o si la infección no es potencialmente mortal se usa fluconazol o itraconazol (infección leve a moderada).²

Se prefieren las preparaciones lipídicas de anfotericina B por su menor toxicidad. Además, se han observado respuestas más rápidas al tratamiento y mejoría de la sobrevida con anfotericina B liposomal cuando se compara con anfotericina deoxicolato en pacientes con VIH e histoplasmosis diseminada.¹⁴

Las dosis de anfotericina B dependen de su preparación: anfotericina B liposomal: 3 mg/kg/día IV; anfotericina B complejo lipídico: 5 mg/kg/día IV; y anfotericina B deoxicolato: 0.7: 1 mg/kg/día IV.¹⁴

Los pacientes responden a la anfotericina B a los pocos días de tratamiento, luego se puede cambiar a itraconazol para terminar la terapia. El itraconazol se administra con una dosis de carga de 200 mg tres veces al día durante tres días, seguido de 200 mg cada 12 horas o cada día por seis a 12 semanas. El fluconazol se usa ocasionalmente debido a su menor tasa de efectividad y alto riesgo de recaídas.¹⁵

No obstante, en pacientes con infección por VIH sin reconstitución inmunitaria se usa profilaxis secundaria con itraconazol en dosis de 200 mg/día o fluconazol 400 mg/día.²

Conclusiones

La histoplasmosis cutánea primaria es una enfermedad extremadamente rara, se presenta en pacientes con ocupaciones específicas como mineros, ingenieros, granjeros, arqueólogos, recolectores de guano, antropólogos, geólogos y obreros; quienes en su examen físico presentan una lesión única dermatológica de aspecto inespecífico. Las lesiones de la histoplasmosis cutánea primaria usualmente son omitidas por su polimorfismo y curso benigno. En la literatura existen pocos reportes de casos, por lo que decidimos exponer este caso debido a que no se encontraron informes en la literatura colombiana de un caso de histoplasmosis cutánea primaria en una paciente ama de casa, sin ningún tipo de inmunosupresión y sin contacto con factores de riesgo para adquirir la enfermedad, por lo que no sería común pensar en esta patología, sin embargo, las lesiones dermatológicas y la confirmación de presencia de blastoconidias de *Histoplasma capsulatum* en la biopsia de piel permitieron confirmar el diagnóstico y elegir el mejor tratamiento.

Agradecimientos

Queremos mostrar nuestro agradecimiento al personal del Hospital Santa Clara de la ciudad de Bogotá, Co-

lombia, por concedernos el aval para el acceso a los datos de la historia clínica del paciente, además del uso de las fotografías endoscópicas, dándonos la posibilidad de ser parte de esta investigación. Asimismo, a cada miembro del grupo de trabajo por la dedicación y apoyo que ofrecieron en la revisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Contreras K, García P, Pinto J, Rodríguez P, González C y Vargas Brochero MJ, Histoplasmosis diseminada y síndrome hemofagocítico en trasplante renal, *Rev Colomb Nefrol* 2017; 4:93-8.
2. Wolff K, Johnson R y Saavedra A, *Fitzpatrick. Atlas de dermatología clínica*, 7^a ed, México, McGraw-Hill Educación, 2014.
3. Saheki MN, Oliveira A, Matos M, Conceicao Silva F, Wanke B y Lazera M, Histoplasmosis cutánea primaria: relato de caso en paciente inmunocompetente e revisão de literatura, *Rev Soc Brasileira Méd Tropical* 2008; 41(6):680-2.
4. Tobón AM, Agudelo CA y Rosero DS, Disseminated histoplasmosis a comparative study between patients with acquired immunodeficiency syndrome and non-human immunodeficiency virus infected individuals, *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73:576-82.
5. Bonifaz A, Histoplasmosis. En *Micología médica básica*, 2^a ed, México, Mendes Editores, 2002, pp. 257-73.
6. Pérez Molina A, Gala González A, Rodríguez Barreras M, Capó de Paz V, Collazo Caballero S y Fernández Andreu C, Histoplasmosis con manifestaciones cutáneas en pacientes VIH/SIDA, *Rev Cubana Med Trop* 2007; 59(2):124.
7. Sánchez L, Galarza C y Cortez F, Infecciones micóticas sistémicas o profundas: histoplasmosis, *Dermatol Perú* 2010; 20(1):7.
8. Orozco Topete R y Reyes E, Histoplasmosis cutánea en nueve pacientes con SIDA, *Rev Invest Clin* 1998; 130:614-22.
9. Bonifaz A, Histoplasmosis, en *Micología médica básica*, 5^a ed, México, McGraw-Hill, 2010, p. 241.
10. Arenas R, Histoplasmosis, en *Micología médica ilustrada*, 5^a ed, México, McGraw-Hill Interamericana, 2008; 190:192.
11. Hage CA, Davis TE, Fuller D, Egan L, Witt JR 3rd, Wheat LJ y Knox KS, Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection in BAL fluid, *Chest* 2010; 137(3):623.
12. Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL, Baddour LM, Assi M, McKinsey DS, Hammoud K, Alapat D, Babady NE, Parker M, Fuller D, Noor A, Davis TE, Rodgers M, Connolly PA, El Haddad B y Wheat LJ, A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis, *Clin Infect Dis* 2011;53(5):448-54. Epub: 2 de agosto de 2011.
13. Wheat LJ, French ML y Wass JL, Sarcoidlike manifestations of histoplasmosis, *Arch Intern Med* 1989; 149(11):2421.
14. Babady NE, Buckwalter SP, Hall L, Le Febre KM, Binnicker MJ y Wengenack NL, Detection of blastomyces dermatitidis and *Histoplasma capsulatum* from culture isolates and clinical specimens by use of real-time PCR, *J Clin Microbiol* 2011; 49(9):3204-8. Epub: 13 de julio de 2011.
15. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM, Powderly WG, Hafner R, Kauffman CA y Dismukes WE, U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group, Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS, *Ann Intern Med* 2002; 137(2):105.
16. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE y Kauffman CA, Infectious Diseases Society of America, Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2007; 45(7):807.

17. Marini M, Starck F, Parra SL, Remorino ML, Casas J y Finquelievich JL, Histoplasmosis genital. Un caso de difícil diagnóstico, *Act Terap Dermatol* 2006; 29(3):184-7.
18. Medoff G, Sacco M, Maresca B et al, Irreversible block of the mycelial to yeast phase transition of *Histoplasma capsulatum*, *Science* 1986; 231:476-9.
19. Magirini V y Goldman WE, Molecular mycology: a genetic toolbox for *Histoplasma capsulatum*, *Trends Microbiol* 2001; 9:541-6.
20. Gill D, Dean R, Virk J, Lyons M y Hess M, Unusual presentation of disseminated histoplasmosis, *Am J Emerg Med* 2017; 35:668e3-e4.
21. Newman SL, Macrophages in host defense against *Histoplasma capsulatum*, *Trends Microbiol* 1999; 7:67-71.
22. Gildea L, Morris RE y Newman SL, *Histoplasma capsulatum* yeasts are phagocytosed via very late antigen-5, killed, and processed for antigen presentation by human dendritic cells, *J Immunol* 2001; 166:1049-56.
23. Baughman RP, Kim CK, Vinegar A et al, The pathogenesis of experimental pulmonary histoplasmosis. Correlative studies of histopathology, bronchoalveolar lavage, and respiratory function, *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:771-6.
24. Goodwin Jr RA, Shapiro JL, Thurman GH et al, Disseminated histoplasmosis: clinical and pathologic correlations, *Medicine* (Baltimore) 1980; 59:1-31.
25. Goodwin Jr RA y Des Prez RM, Histoplasmosis, *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:929-56.
26. Rosenthal J, Brandt KD, Wheat LJ et al, Rheumatologic manifestations of histoplasmosis in the recent Indianapolis epidemic, *Arthritis Rheum* 1983; 26:1065-70.
27. Kauffman CA, Treatment of the midwestern endemic mycoses, blastomycosis and histoplasmosis, *Curr Fungal Infect Rep* 2017; 1:8.
28. Rodríguez G, Motta A y Ordóñez N, Estudio histopatológico de 19 biopsias cutáneas de pacientes con SIDA e histoplasmosis diseminada, *Biomédica* 2001; 21:107-15.
29. Carrasco-Zuber J, Navarrete-Dechent C, Bonifaz A, Fich F, Vial-Leterrier V y Berroeta-Mauriziano D, Afectación cutánea en las micosis profundas: una revisión de la literatura. Parte 2. Micosis sistémicas, *Actas Derm-Sifiliográficas* 2016; 107:816-22.
30. Alcántara Figueroa C y Sánchez Cerna V, Histoplasmosis del colon y recto en un paciente de Perú, *Rev Gastroenterol Peru* 2016; 36:365-8.
31. Sacoor MF, Disseminated cutaneous histoplasmosis with laryngeal involvement in a setting of immune reconstitution inflammatory syndrome, *S Afr J HIV Med* 2017; 18:a693.
32. Wheat Slama TG, Eitzen HE, Kohler RB, French ML y Biesecker JL, A large urban. Outbreak of histoplasmosis: clinical, features, *Ann Intern Med* 1981; 94(3):331.
33. Romo Erazo J, González Roldán A, Gutiérrez San Lucas V y Plaza Vélez L, Histoplasmosis cutánea primaria en pacientes immunocompetentes. Reporte de 2 casos, *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* 2019; 38(2):19-21.