

Ⓞ Linfoma No Hodgkin e Histoplasmosis diseminada en un paciente con SIDA. Reporte de Caso

López-Iñiguez Alvaro^a, Mariscal-Álvarez Francisco Javier^b

Resumen

Femenino de 20 años que acude a consulta externa por presentar tumoración en cuello del lado derecho de 5 meses de evolución, acompañada de odinofagia asociada a la aparición de una úlcera amigdalina del mismo lado. Presenta disfagia a sólidos, halitosis, fiebre de 38 - 39 °C y pérdida de peso de 5 kg, síntomas que se exacerbaron en el último mes, además cuenta con prueba de ELISA positiva para VIH realizada 15 días previos. Se realiza Tomografía Axial Computada (TAC) de cuello simple y contrastada en la que se evidencia una lesión que ocupa naso, oro e hipofaringe, es heterogénea con zonas de hipodensidad sugestivas de zonas necróticas o abscedadas que obstruye más del 50% de la vía aérea-digestiva, con múltiples adenopatías profundas regionales, además de una adenopatía submandibular del mismo lado. El resultado del estudio histopatológico de la biopsia faríngea reporta Linfoma No Hodgkin difuso de células grandes con inmunofenotipo compatible con estirpe celular tipo B.

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) causa una disregulación inmunológica que lleva a la aparición de neoplasias e infecciones oportunistas. Una de las neoplasias con mayor prevalencia asociada a VIH es el Linfoma No Hodgkin (LNH), siendo la segunda causa neoplásica asociada a esta infección. A su vez, la infección por *Histoplasma capsulatum* es la micosis sistémica más común en esta población. La asociación entre estas entidades ha sido reportada en pocas ocasiones, existiendo principalmente casos reporte donde histoplasmosis simula LNH. Presentamos el caso de una paciente joven con diagnóstico de infección por VIH que debuta con LNH difuso de células grandes e histoplasmosis.

Palabras clave: *Amfotericina B, CD 20⁺, Histoplasma capsulatum, Linfoma No Hodgkin, SIDA, VIH.*

Non-Hodgkin Lymphoma and disseminated Histoplasmosis a patient diagnosed with AIDS. Case report

Abstract

A 20 year old female seeks medical consult for presenting a mass on the right lateral side of her neck beginning 5 months ago. The clinical manifestations include: odynophagia that began when an amygdalin ulcer formed on the same side of the neck mass, dysphagia to solids, halitosis, 38° - 39°C fever, and a 5 kg weight loss. All of the symptoms have been exacerbated in the last month. An ELISA test was performed 15 days ago, which was positive for HIV. Contrast and non – contrast neck CT scans were taken, in which a lesion that occupies naso, oro and hypopharynx is shown. Lesion is heterogenic with hypodensities suggestive of necrotic or abscedated areas that obstruct over 50% of the airway, with multiple deep regional adenopathies and a submandibular adenopathy on the same side. Histopathology biopsy of the pharynx reports diffuse large B cell Non Hodgkin Lymphoma.

HIV infection causes an immunologic dysregulation, which originates the appearance of neoplasia and opportunistic infections. One of the most prevalent HIV associated neoplasia is Non Hodgkin Lymphoma (NHL), being the second most frequent neoplasia associated with HIV. *Histoplasma capsulatum* is the most frequent systemic mycoses in this population. The association between these two pathologies has been rarely reported, mainly case reports in which Histoplasmosis emulates NHL. We present a case in a young patient diagnosed with HIV who debuts with diffuse large B cell NHL and Histoplasmosis.

Key words: *Amphotericin B, CD 20⁺, Histoplasma capsulatum, Non Hodgkin Lymphoma, AIDS, HIV.*

a. Médico Pasante en Servicio Social asignado a la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Editor de la sección de Medicina Interna de la Revista Médica MD. Instructor de Laboratorio de Ciencias Fisiológicas del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, CUCS.

b. Médico Pasante en Servicio Social asignado a la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Contacto: López-Iñiguez Alvaro. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital 278, depto. Unidad de VIH/SIDA. Colonia El Retiro. CP. 44280. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 3314 65 74 66. Correo electrónico: alvaritroz@hotmail.com.

López-Iñiguez A, Mariscal-Álvarez FJ. Linfoma No Hodgkin e Histoplasmosis diseminada en un paciente con SIDA. Reporte de un caso. *Rev Med MD* 2011;3(2):111-115.

Introducción

La infección por VIH causa una disregulación inmunológica que lleva a la aparición de neoplasias e infecciones oportunistas que son características del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Esta disregulación, en particular la alteración en la inmunidad celular ha llevado a que la asociación entre VIH y neoplasias como el Linfoma No Hodgkin sea común, reportándose una incidencia 200 veces mayor en comparación con población no infectada.^{1,2} Haciendo de esta neoplasia la 2da en incidencia después del sarcoma de Kaposi. Por otro lado, la infección por *Histoplasma capsulatum* es la micosis sistémica con mayor prevalencia a nivel mundial en pacientes con VIH/SIDA. México es una zona endémica, aunque no se tienen datos exactos, se ha reportado una prevalencia que va desde 2 hasta 53% teniendo una incidencia estimada entre 0.1 a 0.29 casos por cada 100 000 habitantes.^{3,4} Es la segunda causa de hospitalización en la Unidad de VIH (U-VIH) del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde (HCGFAA).

Presentación de caso

Se trata de mujer de 20 años que acude a consulta externa de la U-VIH del HCGFAA por presentar tumoración en cuello del lado derecho, de crecimiento lento de 5 meses de evolución acompañada de odinofagia asociada a la aparición de una úlcera amigdalina del mismo lado, disfagia a sólidos, halitosis, fiebre de 38 - 39 °C y pérdida de peso de 5 kg, síntomas que se exacerbaron en el último mes, además de contar con prueba de ELISA positiva para VIH realizada 15 días previos. Los antecedentes personales relevantes para la infección por VIH incluyen: inicio de vida sexual a los 19 años, 1 pareja heterosexual, con prácticas sexuales de riesgo. Negando uso de drogas intravenosas, tener tatuajes o haber recibido transfusiones.

A la exploración física se encuentra una paciente delgada, con coloración adecuada, cráneo y macizo facial sin alteración, en la cavidad oral se observa la presencia de placas blanquecinas con halo eritematoso en su base, sugestivas de candidiasis oral, en orofaringe se observa tumoración que

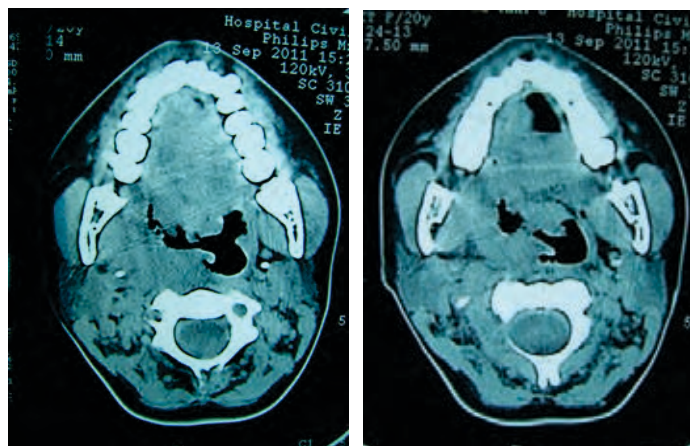


Figura 1. TAC de cuello que muestra lesión intrafaringea derecha que obstruye la vía aérea- digestiva.

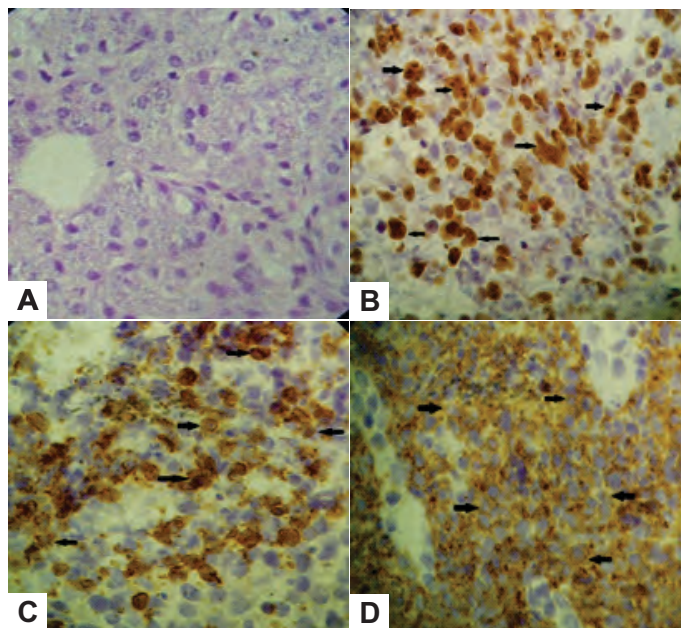


Figura 2. Cortes histológicos de la lesión faríngea con el que se diagnostica Linfoma No Hodgkin difuso de células grandes. A, tinción hematoxilina-eosina de faringe que muestra agrupamiento celular anormal con pérdida de la relación núcleo-citoplasma y cambios morfológicos atípicos. B, tinción Ki67 que muestra >50% de las células con actividad proliferativa. C, tinción CD3⁺ que muestra reactividad al expresarse en la superficie celular. D, tinción CD 20⁺ la cual se aprecia claramente positiva con la reactividad en la superficie celular.

compromete amígdala y pilares amigdalinos del lado derecho causando obliteración de la vía aérea-digestiva en un 40%. La tumoración es una lesión ulcerada con capa blanquecina en su recubrimiento que al retirar no deja halo eritematoso, no es móvil y es dolorosa a la palpación. En cuello se observa deformidad del lado derecho, se palpa tumoración adherida a planos profundos, dolorosa y no móvil. El resto del cuello es móvil y no se palpan adenopatías superficiales. El resto de la exploración no arroja datos relevantes.

Se inicia abordaje del caso como paciente de diagnóstico reciente, solicitando prueba confirmatoria: Western Blot, carga viral y cuenta de linfocitos CD4⁺. Los resultados fueron: linfocitos CD4⁺ de 25 células/mm³ con un 4%, linfocitos CD8 de 357 células/mm³ con un 60% y una carga viral de 325 000 copias con un logaritmo de 5.51, de modo que la paciente se clasifica en un SIDA C3. El Western Blot se reporta sólo con reactividad a las proteínas GP160, GP120, P51 y P24 demostrando una reciente seroconversión. Sobre el abordaje de la tumoración en faringe, se realiza Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cuello simple y contrastada en la que se evidencia una lesión que ocupa naso, oro e hipofaringe, es heterogénea con zonas de hipodensidad sugestivas de zonas necróticas o abscedadas que obstruye más del 50% de la vía aérea-digestiva, con múltiples adenopatías profundas regionales y además de una adenopatía submandibular del mismo lado (Figura 1). Con estos hallazgos, se decide realizar biopsias excisionales para estudio histopatológico y cultivo. El resultado del estudio histopatológico de la biopsia faríngea reporta LNH difuso de células grandes con inmunofenotipo

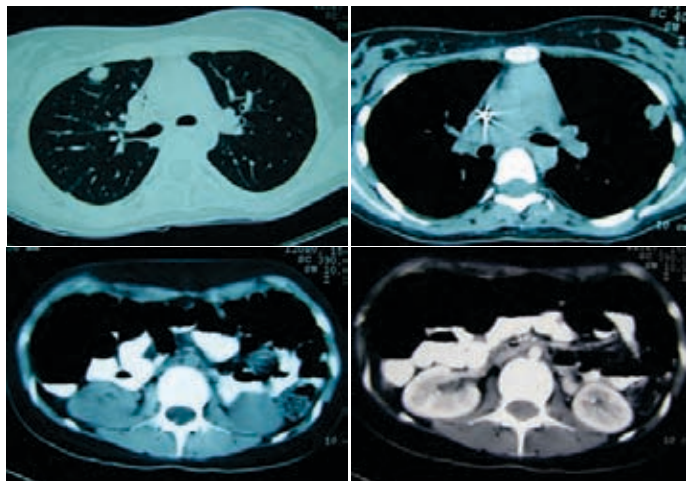


Figura 3. TAC tóraco-abdominal en el que se observan dos lesiones pulmonares periféricas circunscritas sugestivas de metástasis tumoral.

compatible con estirpe celular tipo B CD 20⁺, CD3⁺ con Ki-67 en más del 50% de la celularidad; mientras que el cultivo quedó pendiente (Figura 2). Debido a estos resultados, se realiza estadificación del Linfoma con TAC tóraco-abdominal simple y contrastada, Aspirado de Médula Ósea (AMOH), β -2 microglobulina, marcadores de inflamación aguda como proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), y marcadores de afección medular como deshidrogenasa láctica (DHL) y fosfatasa alcalina (FA).

La TAC tóraco-abdominal, en cortes torácicos se observan múltiples adenopatías mediastinales sin ensanchamiento del mismo, además de la presencia de dos nódulos pulmonares periféricos, circunscritos, bien delimitados, sugestivos de metástasis tumoral. En los cortes abdominales no se observa afección alguna (Figura 3). El AMOH reporta eosinofilia y plasmocitosis reactiva, aislados eritroblastos con eritrocitos en aglutinación, elementos inmaduros de la serie granulocítica, con linfocitos pequeños de aspecto maduro y algunos linfocitos atípicos, sin evidencia de enfermedad hematológica primaria (Figura 4). Los niveles de β -2 microglobulina eran de 3.7 mg/lit (normales de 0.8 – 3 mg/lit), DHL de 252 UI/lit y FA de 79 UI/lit. El resto de los exámenes mostraba una anemia normocítica-normocrómica leve con 10.1 g/dl de hemoglobina (Hb), función renal y hepática normales, examen general de orina sin alteración. Debido a ésto, se estadifica a la paciente según el Linfoma en un estadio IIE B (por presentar afección a regiones extra ganglionares + síntomas B) en la clasificación de Ann Arbor para LNH. Con un índice pronóstico internacional (IPI) de 3, riesgo alto intermedio. Por la presencia de dicha neoplasia se decide iniciar Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TARAA) basada en raltegravir (RAL) + emtricitabina (FTC) + tenofovir (TDF) además de iniciar quimioterapia con esquema EPOCH (etopósido, doxorubicina, vincristina, prednisona y ciclofosfamida).

La paciente recibe el primer ciclo de quimioterapia sin complicación alguna, sin embargo, en ese momento se reporta el cultivo de las biopsias realizadas previamente,

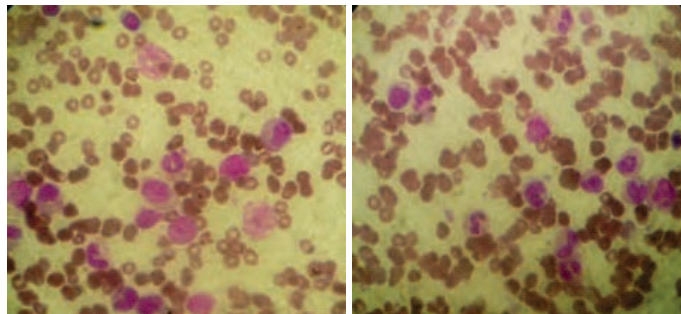


Figura 4. Fotografías microscópicas de aspirado médula ósea.

donde se reporta crecimiento de *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* por lo que se decide postergar el segundo ciclo e iniciar tratamiento con Anfotericina B durante 14 días y continuando manejo con itraconazol. Posteriormente la paciente recibe su segundo ciclo evolucionando de manera favorable.

Revisión de la literatura

Infección por VIH y su asociación a Linfoma No Hodgkin

Los primeros casos de LNH asociado a VIH fueron descritos poco tiempo después de la descripción de los primeros casos de la infección.⁵ Desde entonces el número de casos ha ido en aumento, sin embargo, la introducción de la TARAA ha causado una gran baja en su incidencia. En la era pre-TARAA la incidencia reportada era de 8% de todos los pacientes infectados; mientras en la actualidad supone un 2.5%. De esta neoplasia, el 60% se atribuye a las variantes LNH difuso de células B grandes y al linfoma inmunoblástico, dejando el porcentaje restante para el Linfoma tipo Burkitt, el Linfoma primario de Sistema Nervioso Central (SNC) y el Linfoma de efusión primaria.⁶ El LNH asociado a VIH generalmente es una tumoración agresiva con alto grado de malignidad, tal como fue reportado por Gill *et al*, donde en un cohorte de más de 300 pacientes se encontró 73% de incidencia de tumoraciones con alto grado de malignidad, 24% con un grado intermedio y solo 3% de bajo grado.⁷ Además de que característicamente el LNH asociado a VIH, tiende a presentarse como enfermedad diseminada ya que trabajos como el de Ziengler *et al* reportan que hasta en 95% de los casos, existe diseminación extranodal siendo SNC y médula ósea los sitios más afectados (42 y 33% respectivamente).⁸

La asociación de la infección por VIH y LNH en la variante difusa de células B grandes, se debe a diversos factores: durante la infección, existe una hiperestimulación de las células B con una sobreproducción de citocinas, en especial Interleucina 6 (IL-6) e Interleucina 10 (IL-10). Se ha demostrado que existen niveles elevados de estas citocinas previo a la aparición de LNH y una vez presente, su producción aumenta a cargo de los macrófagos asociados a tumores.^{9,10} Además de la participación de otras citocinas como CD23 soluble, moléculas de activación inmune como CD27 y CD44. Todos estos factores condicionan la expansión policlonal de las células B y la aparición de esta neoplasia.^{11,12} También se han asociado alteraciones en BCL-6, un oncogen

que una vez mutado causa una sobreactivación de células B llevando a la generación de anticuerpos específicos.¹³ El tratamiento de esta neoplasia también ha tenido un giro dramático con la introducción de la TARAA, ya que previo a ésta, se utilizaban esquemas quimioterapéuticos a dosis altas, presentado pobres resultados debido a la afección medular que se presentaba. Sin embargo, en la era post TARAA, el uso de la misma junto con esquema quimioterapéutico ha aumentado la tasa de respuesta de 50 hasta 70% (previo de 33%).¹⁴ Uno de los esquemas recomendados es el EPOCH (etopósido, prednisona, doxorubicina, vincristina y ciclofosfamida), el cual tiene mejores resultados si se utiliza en conjunto con la TARAA ya que tiene buena tolerancia por el paciente y no se ha observado alteración en la farmacocinética de los agentes quimioterapéuticos o en los antirretrovirales. Además, en este esquema, la ciclofosfamida se ajusta a cuenta de linfocitos CD 4⁺, lo que limita la posibilidad de mayor inmunosupresión y reduce la incidencia de infecciones oportunistas. Con este esquema se han reportado tasas de respuesta de hasta 75% con una supervivencia a 5 años en más del 50% de los pacientes.¹⁵ También está aprobado el esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) que tiene tasas similares al previo.

Terapia de salvamento

Cuando un LNH es refractario a tratamiento, el pronóstico es malo teniendo una media de sobrevida de 2 a 5 meses, sin embargo, existen terapias destinadas a aumentar la esperanza de vida y reducir la mortalidad, como el anticuerpo monoclonal quimérico humano contra CD20⁺ rituximab, que es una nueva alternativa para el tratamiento de LNH asociado a VIH. Se recomienda su uso para el tratamiento de LNH refractario a tratamiento convencional, se puede utilizar como monoterapia así como coadyuvante a un esquema previamente utilizado. Sin embargo, existen controversias sobre su beneficio real ya que en un estudio realizado por el *AIDS Malignancies Consortium* donde utilizaron esquema CHOP solo versus CHOP más rituximab, no hubo evidencia significativa entre las tasas de respuesta (47 vs 58% respectivamente con P=0.147) al igual que no hubo diferencia entre el tiempo de supervivencia (110 vs 130 semanas respectivamente). Pero se observó una mayor tasa de muertes asociadas a infección en el brazo de CHOP más rituximab, demostrando mayores efectos en inmunosupresión.¹⁶ Otras opciones de terapia de salvamento es utilizar metilprednisolona, citarabina, etopósido y cisplatino (esquema ESHAP) aunque no ha mostrado muchos beneficios.

Factores de mal pronóstico

En los pacientes con VIH existen factores identificados como de mal pronóstico, tales como: edad mayor a 35 años, cuenta de CD4⁺ <100 células, historia de uso de drogas intravenosas, presencia de una enfermedad definitiva de SIDA previa, niveles elevados de DHL, tamaño de la tumoración y el índice pronóstico internacional.¹⁷

Co-infección por VIH e *Histoplasma capsulatum*

La existencia de co-infección por parte de estos dos organismos es muy común, siendo la histoplasmosis la micosis sistémica más prevalente en los pacientes con SIDA. Está causada por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum* que se encuentra distribuido en el suelo como saprófito, crece a 37 C° y su reproducción aumenta en sitios ricos en nitrógeno como puede ser en sitios donde hay heces de aves y murciélagos. La forma infectante (levadura) se encuentra en las muestras de tejido infectado.¹⁸ En pacientes inmunocompetentes suele causar una enfermedad indolente prácticamente asintomática que rara vez se manifiesta como cuadros respiratorios agudos. Sin embargo, en pacientes inmunosuprimidos, la clínica suele ser distinta y se manifiesta como una enfermedad pulmonar crónica o en forma diseminada. La variante pulmonar crónica, se presenta como enfermedad cavitaria, neumonía infiltrante con nódulos pulmonares, pericarditis o fibrosis mediastínica. Mientras que en la variante diseminada causa linfadenopatía (más del 80%), fiebre (77-85%), enfermedad pulmonar (55%), afección a tubo digestivo, incluyendo hígado (65%), extensión a piel o mucosas en 50% e infiltración a SNC en menos del 15% de los casos.^{19,20}

El estándar de oro para el diagnóstico es el cultivo, sin embargo, una de sus desventajas es que su crecimiento varía de 15 a 21 días. Existen otros métodos, como técnicas de microscopia y métodos serológicos. Estas técnicas suelen ser rápidas y cuentan con adecuada sensibilidad y especificidad. Una de ellas es la detección de precipitinas (anticuerpos) relacionadas a los dos antígenos mayores de *H. capsulatum* (antígeno M y O). Cuando el paciente se encuentra profundamente inmunosuprimido no siempre es posible la detección de anticuerpos, por lo que se utiliza la determinación del antígeno específico (sérico, urinario, líquido pleural, etc.) teniendo una sensibilidad que va de 88 a 95% y una especificidad desde 92 a 96%.²¹

Este hongo puede ser observado en estudios histopatológicos de muestras de lavado broncoalveolar, aspirado de médula ósea, esputo, sangre y muestras de tejido cutáneo. Las tinciones recomendadas para su diagnóstico son la tinción como Wright-Giemsa, tinción de metamina argéntica de Grocott o tinción de PAS (ácido peryódico de Schiff).²² Una vez diagnosticada la infección, las guías de manejo recomiendan que en caso de infección en pacientes inmunocompetentes debido a la naturaleza autolimitada del cuadro, no recomiendan utilizar terapia antifúngica. Mientras que en pacientes inmunocomprometidos en la variante de infección pulmonar crónica, sólo en los casos de nódulos pulmonares, enfermedad cavitaria o neumonía infiltrante se recomienda utilizar Anfotericina B; mientras que en la variante diseminada, todos los casos deben recibir manejo con el antifúngico previamente mencionado. En el caso de intolerancia a este fármaco, se puede utilizar algún miembro de la familia de los azoles, siendo el itraconazol el fármaco de elección.²³

Discusión y conclusiones

Presentamos el caso de una paciente femenina joven con infección por VIH, quien acude a valoración por presentar una tumoración en cuello del lado derecho, pérdida de peso y fiebre. Dentro del abordaje de dicha tumoración se realiza biopsia con estudio histopatológico reportándose LNH difuso de células grandes, se estadifica y se inicia tanto TARAA como quimioterapia. Sin embargo, posteriormente en el cultivo de dicha biopsia se reporta el crecimiento de *Histoplasma capsulatum*, un hongo de alta prevalencia local y causante de micosis sistémica. Este caso tiene relevancia por diversas razones: se trata de una paciente joven que debuta con dos enfermedades severas definitorias de SIDA. La asociación de ambas patologías ha sido reportada en pocos casos en la literatura universal.

Otra razón es que el LNH fue diagnosticado y se inició tratamiento quimioterapéutico, sin embargo, el descubrimiento de la histoplasmosis fue un diagnóstico fortuito ya que a pesar de que la paciente presentó fiebre y linfadenopatía (signos más comúnmente sugerentes de histoplasmosis) no presentaba datos de diseminación típicos como deshidrogenasa láctica elevada (>300 U) o elevación de enzimas hepáticas, por lo que el diagnóstico de infección por *Histoplasma capsulatum* no era el principal a considerar. Lo que demuestra la relevancia de la realización de estudios microbiológicos para descartar la presencia de patógenos en pacientes con VIH/SIDA aún sin evidencia clínica o laboratorial que sugiera infección.

El diagnóstico diferencial entre estas dos entidades es complejo, ya que ambas afectan a pacientes con cuentas de linfocitos CD 4⁺ bajas (<100 células), las dos causan afección sistémica, manifestándose principalmente por fiebre y laboratorialmente pueden cursar con niveles elevados de DHL. Haciendo de los estudios histopatológicos, cultivos, tinciones y laboratoriales herramientas indispensables para el diagnóstico final.

Referencias bibliográficas

- Kaplan LD, Abrams DI, Feigal E *et al.* AIDS associated non Hodgkin's lymphoma in San Francisco. *JAMA* 1989;261: 719-724.
- Frizzera G, Rosai J, Dehner L *et al.* Lymphoreticular disorders in primary immunodeficiencies: New findings base don an up to date histologic classification of 35 cases. *Cancer* 2000; 46: 692-699.
- González ZI, Vargas YR, Velasco CO, Taylor ML. Histoplasmosis. *Rev Fac Med UNAM.* 1998; 41: 12-5.
- Laniado Labroin R. Coccidioidomycosis and other endemic mycoses in Mexico. *Rev. Iberoam Micol* 2007;24: 249-258.
- Ziegler J, Drew W, Miner R *et al.* Outbreak of Burkitt's like lymphoma in homosexual men. *Lancet.* 1982;2: 631.
- Bonnet F, Balestre E, Thiesbaut R *et al.* Factors associated with the occurrence of AIDS related non Hodgkin lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. Aquitaine Cohort, France. *Clin Infect Dis.* 2006;42: 411-417.
- Gill P, Levine A, Krail M *et al.* AIDS related malignant lymphoma: Results of prospective treatment trials. *J Clin Oncol.* 2007; 5: 1322-1328.
- Ziegler J, Beckstead J, Volberding P *et al.* Non Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men: Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med.* 1984;3: 565-570.
- McGrath M, Shiramizu B, Herndier B. Clonal HIV in the pathogenesis of AIDS related lymphoma: Sequential pathogenesis. *Infectious Causes of Cancer: Targets for Intervention.* Human Press 2000: 231-242.
- Zenger E, Abbey N, Weinstein M *et al.* Injection of primary effusion lymphoma cells or associated macrophages into severe combined immunodeficient mice causes murine lymphomas. *Cancer Res.* 2002;62: 5536-5542.

- Widney D, Gundapp G, Said JW, Van Der Meijden M, Bonavida B, Demidem A *et al.* Aberrant expression of Cd27 and soluble Cd27 in HIV infection and in AIDS associated lymphoma. *Clin Immunol* 2005;93: 114-23.
- Breen EC, Epeldegui M, Boscardin WJ, Widney DP, Detels R, Martinez Maza. Elevated levels of soluble CD44 precede the development of AIDS associated non Hodgkin's B cell lymphoma. *AIDS* 2006;19: 1711-2.
- Pasqualucci L, Neumeister P, Goossens T, Nanjangud G *et al.* Molecular pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma: the role of Bcl 6. *Leuk Lymphoma* 2003;44: 5-12.
- Ribera JM, Oriol A, Morgades M *et al.* Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus associated diffuse large B cell lymphoma: Results of a phase II trial. *Br J Haematol.* 2008;140: 411-419.
- Vaccher E, Spina M, Di Gennaro G *et al.* Concomitant CHOP chemotherapy and highly active antiretroviral therapy in patients with HIV related non Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 2001;91: 155-163.
- Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RT *et al.* Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV associated non Hodgkin's lymphoma. AIDS Malignancies Consortium Trial. *Blood* 2005;106: 1538-1543.
- Straus DJ, Huang J, Testa MA *et al.* Prognostic factors in the treatment of human immunodeficiency virus associated non Hodgkin's lymphoma: Analysis of AIDS Clinical Trials Group protocol 142: Low dose versus standard dose M BACOD plus granulocyte macrophage colony stimulating factor. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *J Clin Oncol.* 2006;107: 3832-3840.
- Guimaraes AJ, Pizzini CV, Santoro D, Albuquerque PC, Pimenta MA, Peralta *et al.* Evaluation of Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for Antibody response in the Clinical Forms of Histoplasmosis. *Am Soc Microbiol* 2005;49.
- Florence H, Nacher M, Aznar C, Pierre-Demar M, Guedj M, Vaz T, *et al.* AIDS-related *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* infection: 25 years experience of French Guiana. *AIDS* 2008;22: 1047-1053.
- Kauffman CA. Diagnosis of histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21: 421-425.
- Wheat LJ, Connolly P, Kohler RB, Frame PT, Gupta M. *Histoplasma capsulatum* polysaccharide antigen detection in diagnosis and management of disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 2006;4: 396-400.
- Wheat J. Current diagnosis of histoplasmosis. *Trends Microbiol.* 2003;11: 488-494.
- Kauffman AC *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *IDSA Guidelines CID* 2007;45: 807-825.