

HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES CON SIDA: Presentación de dos Casos con Lesiones en la Lengua y en piel respectivamente

Dr. Cornelio Arévalo¹
Dra. Doris Seivane²
Dra. Homagdye Rodríguez³
Dra. Adriana Calebotta⁴

RESUMEN

Describimos dos pacientes con histoplasmosis asociada con el SIDA. El primer paciente presentaba úlcera anfractuosa extensa con invasión de las 3/4 partes del dorso de la lengua como única lesión de histoplasmosis ostensible al examen clínico, por lo que pensamos en la posibilidad de infección local primaria con un comportamiento muy agresivo debido a la inmunodeficiencia subyacente. El segundo paciente mostraba múltiples pápulas y nódulos eritematosos con pústula o necrosis central y escasas placas pequeñas eritemato-violáceas, úlcero-costrosas, distribuidas en cara y tronco. El hongo fue comprobado en las lesiones cutáneas y secreción bronco-alveolar obtenida mediante fibrobroncoscopia. El diagnóstico de histoplasmosis diseminada fue bien fundamentado. Fue tratado con Itraconazol (Janssen Pharmaceuticals) apreciándose resolución de las lesiones cutáneas y cultivos negativos al mes de tratamiento. Pensamos que esta droga podría ser una alternativa terapéutica en la histoplasmosis diseminada.

SUMMARY

Two patients with histoplasmosis associated with AIDS are described. In the first one with extensive ulcerative lesion on dorsal surface of the tongue as the unique ostensible lesion of histoplasmosis we propose the possibility of local primary infection with a very aggressive behavior because of the underlying immunodeficiency. In the second patient the diagnosis of disseminated histoplasmosis was very clear. We treated him with Itraconazole (Janssen Pharmaceuticals) with resolution of the cutaneous lesions and cultures negative one month after beginning the treatment. We think that this drug could be an alternative treatment for the disseminated histoplasmosis.

PALABRAS CLAVES: Histoplasmosis, SIDA.

INTRODUCCION

Antes del advenimiento del SIDA la forma diseminada de histoplasmosis era poco frecuente a pesar de la alta prevalencia de infección en regiones endémicas (8).

En la epidemia que se desarrolló en Indianápolis, Estado Indiana, USA, detectada a finales del año 1978, se pudo comprobar que el factor de riesgo más fuertemente asociado con las formas diseminadas y fatales de la enfermedad fue el estado de inmuno-depresión existente en pacientes con malignidades hematológicas o bajo tratamiento con corticosteroides por aquéllas u otras causas. La tasa a

la cual ocurrió fue estimada en 0,46 por mil personas presuntamente infectadas (55/120.000) (19), lo que vino a reforzar las evidencias emanadas de estudios retrospectivos y de la observación de casos aislados que sugerían esa asociación (8).

La histoplasmosis diseminada progresiva se desarrolla cuando fallan los mecanismos inmunológicos responsables de la acción lítica contra el hongo dentro de las células del sistema fagocítico (monocitos, macrófagos) (8).

En la literatura médica nacional son muy escasas las publicaciones sobre el tema. Rangel G.E. y col. en 1959, describen un niño de 5 meses

de edad, natural y procedente de Caucagua, Estado Miranda, con cuadro de hepato-espleno-megalia por *H. capsulatum*. Los autores citan los trabajos de Campíns y Scharyj realizados en Barquisimeto en 1949, y el de Pollak efectuado en Caracas en 1953, cuyos resultados parecen revelar que la infección por el hongo es endémica en todas las regiones del país (17).

Un año después Convit y col. publican sus observaciones sobre una niña de 9 años con lesiones ulcerosas induradas en la boca, pérdida de peso y fiebre prolongada.

Demostraron el hongo tanto en las lesiones mucosas como en el as-

1. Profesor Agregado de la Cátedra de Dermatología Hospital Universitario de Caracas.
2. Residente de Post-Grado de Dermatología. Servicio de Dermatología Hospital Universitario de Caracas.
3. Profesor Asistente de la Cátedra de Dermatología HUC, Jefe de la Sección de Micología.
4. Profesor asistente y Jefe de la Cátedra de Dermatología y Sifilografía HUC.

pirado de médula ósea. Además mencionan los resultados de una encuesta con histoplasmina llevada a cabo en el pueblo de Quiriquire, Estado Monagas, de donde la niña procedía. El 53,7 de 2173 personas estudiadas, dio resultado positivo (3).

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tiene una selectividad especial por los linfocitos T₄ a los cuales infecta y posteriormente destruye ocasionando daño irreversible en la integridad de la rama celular del sistema inmunológico y como consecuencia de ello, predisposición a infecciones severas por agentes contra los cuales la inmunidad celular juega un papel defensivo de primer orden (4, 7, 11).

En USA, cuando la onda epidémica del SIDA arriba a las áreas geográficas endémicas de histoplasmosis, los casos de enfermedad diseminada comienzan a observarse con frecuencia creciente, lo que en el año 1985 llevó a los Centros para el Control de Enfermedades de Atlanta a ampliar los criterios indicadores de caso de SIDA incluyendo el hallazgo confirmado de histoplasmosis diseminada en pacientes sero-positivos para VIH (2, 14, 18). Ulteriormente, se registró en zonas no endémicas, en pacientes con SIDA que procedían o habían viajado a lugares conocidos como endémicos (9, 12, 15).

Johnson y col. encontraron una incidencia de histoplasmosis diseminada progresiva (HDP) en pacientes con SIDA del 5% (66 en 1300), en el área metropolitana de Houston, Texas durante el lapso comprendido entre enero de 1983 y julio de 1987 (13).

García Tamayo y Merheb del Instituto Anatómico-Patológico, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, que presta los servicios de autopsias al Hospital Universitario de Caracas, en 50 autopsias efectuadas en pacientes fallecidos por causa del SIDA en el período comprendido entre el mes de abril de 1984 y octubre de 1988, encontraron histoplasmosis en 26 (52%) y la forma diseminada en 19 (38%), porcentajes que traducen la situación epidemiológica de esta micosis en nuestro medio (6).

Las manifestaciones clínicas de la HDP dependerán de los órganos afec-

tados; ahora bien, tanto los estudios micológicos in vivo como los hallazgos de autopsia demuestran un compromiso patológico multisistémico; en consecuencia, el espectro clínico correspondiente es amplio, variado e inespecífico (6, 8, 10, 13). Por otra parte, en SIDA lo frecuente es la simultaneidad de varias infecciones, las recurrencias de infecciones específicas, y la respuesta del huésped restringida por el estado de inmunodeficiencia, todo lo cual matiza la expresión clínica de los procesos infecciosos y hace difícil la interpretación causal de un conjunto sintomático y arriesgado atribuir una relación funcional con un agente etiológico determinado. Los signos y síntomas pueden resultar de la infección primigenia por el VIH o de las tantas infecciones secundarias o procesos neoplásicos asociados con ella (4, 7).

En 1988 Johnson y col. comentan los 41 casos de HDP en pacientes con SIDA publicados hasta ese momento en la literatura médica escrita en inglés, al tiempo que presentan y describen los aspectos clínicos, epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos de una casuística propia, constituida por 48 pacientes, la cual representa la mayor serie hasta ahora publicada (13). En esta serie la HDP ocurrió precozmente y fue la infección indicadora de SIDA en el 74% de los casos lo que da base para imputarle muchos de los signos y síntomas descritos, cuya frecuencia y clasificación según el carácter general o regional de la manifestación, presentamos a continuación:

CUADRO RESUMEN DE LAS MANIFESTACIONES DE LA HDP ASOCIADA CON EL SIDA

	%
A. Generales	
Fiebre	81
pérdida de peso	52
escalofríos, sudores nocturnos	19
B. Del Sistema Reticulo Endotelial	
esplenomegalia	31
linfadenopatías generalizadas	19
hepato-megalia	19
C. Del Aparato Respiratorio	
infiltrados pulmonares a las Rx	52
tos	21
disnea	13
D. Aparato Digestivo	
diarrea	19
E. Hallazgos Hematológicos	
trombocitopenia	27
anemia	23
leucopenia	21
pancitopenia	8

La relación con otras condiciones clínicas ya advertidas previamente por Wheat y col. (20) también se observó en la casuística de Johnson, comprende la asociación con bacteremia recurrente por salmonellas y con un cuadro sindromático severo, rápidamente fatal, caracterizado por: sepsis, coagulación intravascular diseminada, distress respiratorio del adulto, encefalopatía e insuficiencia renal aguda, en los casos autopsiados se consiguió infección masiva por el H. capsulatum en múltiples órganos. Kaur y Myers de Denver, USA, en 1983, describen un caso similar (14); igualmente, Hernández y col. comunican otro caso atendido en el Hospital Vargas de Caracas, en el mes de enero de 1985 (10).

Ulceraciones intestinales por el H. capsulatum visualizadas mediante colonoscopia o en la autopsia, fueron registradas en 3 pacientes de la serie (6%).

Compromiso del SNC fue constatado in vivo en 2 pacientes y en la autopsia en otro paciente. Previamente, en febrero de 1988, Anaissie y col. dan a conocer la invasión del SNC en 4 pacientes con HDP y SIDA. Las lesiones consistieron en meningitis franca y abscesos únicos o múltiples y las manifestaciones clínicas en estado confusional agudo (desorientación temporo-espacial, ansiedad, agitación), parálisis del VII par, edema de papila (1).

Lesiones cutáneas de apariencia poco llamativa y descritas como máculas y pápulas eritematosas generalizadas, fueron observadas en 5 pacientes (10%). La biopsia de estas lesiones estableció el diagnóstico de una manera fácil y sorpresiva. Idéntico resultado se obtuvo en los dos pacientes que vamos a describir en los párrafos siguientes:

PRIMER PACIENTE

Paciente masculino de 38 años, soltero, homosexual, abogado nativo y residenciado en Caracas. Antecedentes de secundarismo sifilítico en julio de 1986 tratado con penicilina benzatínica a la dosis total de 7,2 x 10⁶ UI. Un año después se repite el mismo tratamiento por recaída serológica. A finales del año 1987 nota ulceración en la parte central y anterior del dorso de la lengua, la cual aumenta en extensión y profundidad y le causa do-

lor al ingerir alimentos. El 14 de marzo de 1988 es hospitalizado en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas. Hallazgos positivos del examen físico al ingreso: paciente delgado. Talla: 1,75 cm. Peso: 50 kg. Piel morena, seca con escasa y fina descamación en extremidades. Afebril. Extensa ulceración de fondo anfractuoso y bordes irregulares que ocupa las tres cuartas partes del dorso de la lengua (foto N° 1), induración del tejido lingual circundante. Adenopatías pequeñas, no dolorosas laterocervicales. Hígado y bazo, no palpables. Hematología: 3.400 leucocitos, seg 52%, linf. 44 mono 2%, eosin 2%. Glóbulos Rojos $4,1 \times 10^6$, Hgb 12,2 g/dl, Hcto 36,5%, MCV 89,1 fl, MCH 29,8 pg, MCHC 33,4 g/dl, RDW 13,7 ; PLT 305×10^3 ; MPV 8,0 fi. Química Sanguínea: SGOT 10, SGPT 9, ALKP 27, BILIR 0,2, calcio 9,4, fósforo 4,2, P.T. 7,2, albúm 3,8, glob. 3,4, A/G 1.2 A.U. 4,6, trglíc. 225, colest. 186, glucosa 100, BUN 22, creatinina 0,8, deshidrogenara láctica 104, R.P.R. reactivo 2 diluciones. Rx Pulmonar: sin anomalías. El frotis por aposición coloreado con giemsa, la biopsia y el cultivo de la lesión lingual confirman el diagnóstico de infección por *H. capsulatum* (foto 2). La investigación de anticuerpos contra el VIH resultó positiva (Elisa y Western Blot).



Foto N° 1. Primer paciente: úlcera destructiva del dorso de la lengua.

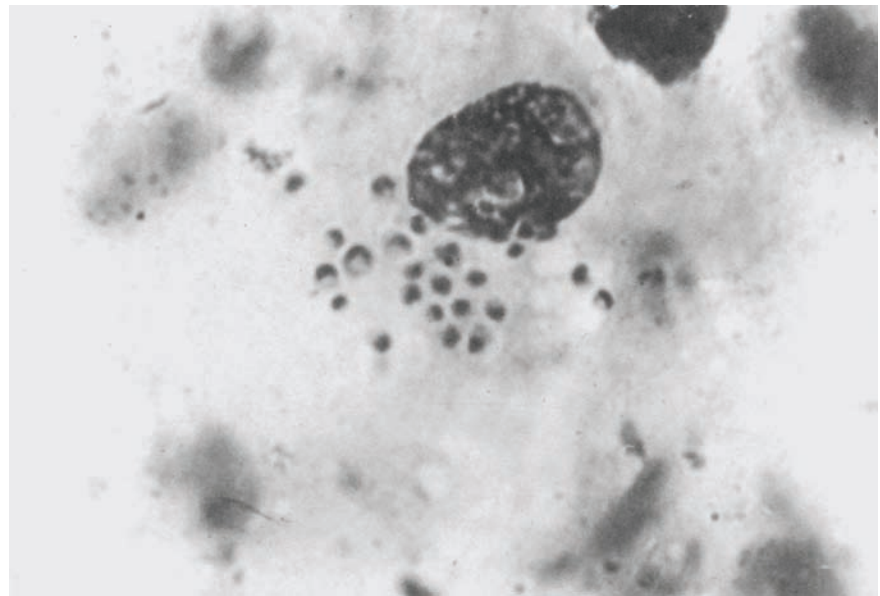


Foto No 2. Frotis por aposición mostrando abundantes *H. capsulatum*.

El paciente recibe tratamiento con Ketoconazol 400 mgr diarios durante 1 mes y luego anfotericina B 0,40 mg por kg 4 veces por semana, pero su estado general se deteriora progresivamente, pierde peso, se hace febril, desarrolla cuadro confusional, cae en coma y fallece el 21 de junio de 1988. No se practicó autopsia.

SEGUNDO PACIENTE

Paciente masculino de 32 años, nativo de Calabozo, Estado Guárico, y residiendo en Maracay, Estado Aragua, abogado, homosexual. El día 17 de abril de 1989, asistió a la consulta de venerología del Hospital Universitario de Caracas, acompañado de su pareja sexual del mismo género, por presentar lesiones pápulo-nodulares y pequeñas placas eritematosas, distribuidas en cara y tronco, algunas con pústulas o necrosis central (foto 3); congestión nasal y secreción mucosanguinolenta a través de los orificios nasales; adenomegalias múltiples generalizadas; ulceraciones perianales de bordes friables vesiculosos; fiebre de 40° C y malestar general, 3 meses antes se le había diagnosticado SIDA en una clínica privada, basándose en los siguientes criterios:

Diarrea de más de un mes de evolución, cuadro respiratorio agudo compatible con neumonía con *P. carini*, herpes simple crónico perianal, candi-

diasis oral recurrente, anticuerpos positivos para el VIH (Elisa y Western Blot). Como el compañero sexual presenta lesiones típicas de secundarismo sífilítico con visualización del *T. pallidum* al examen de campo oscuro y un VDRL reactivo 64 diluciones, se pensó que el paciente también tenía infección sífilítica a pesar de que tanto el examen de campo oscuro como



Foto N° 3. Segundo paciente: múltiples pápulas con pústulas o necrosis central y escasas placas eritemato violáceas, úlcero-costrosas.

el VDRL resultaron negativos, y se le indica tratamiento con Penicilina Benzatínica a una dosis total de $7,2 \times 10^6$ U.I., con las primeras dosis de penicilina se apreció resolución parcial de las lesiones cutáneas y mejoría evidente de la sintomatología general; pero, al final del tratamiento, aparecen nuevas lesiones, y se reactivan las viejas. La biopsia y el cultivo de una lesión cutánea confirman el diagnóstico de histoplasmosis (foto 4). Es hospitalizado el 10 de mayo de 1989.

Hematología: Glóbulos Rojos: 2.7×10^6 , Hgb 5,6 g/dl, Hct 22% , leucocitos 2600, seg 76% , linf 18% , metamielocitos 2 , anisocitosis, poiquilocitosis. Valores normales de transaminasas y fosfatasa alcalina. Rx Tórax: infiltrado pulmonar difuso. El estudio de secreción alveolar obtenida por broncoscopia reveló H capsulatum. El paciente recibe tratamiento con Itraconazol (200 mgr diarios vo) durante dos meses con resolución completa de las lesiones y cultivos negativos al mes de tratamiento. Es dado de alta el 26 de junio de 1989 bajo tratamiento con Ketoconazol (400 mg día) y controles ambulatorios periódicos. Al mes y medio viene a control manifestando intolerancia al Ketoconazol (náuseas y epigastralgia), Transaminasas y fosfatasa alcalina dentro de límites normales. Es reingresado el 16 de agosto de 1989 con un cuadro clínico caracterizado por fiebre, parestesia en miembros inferiores, hepatoesplenomegalia. Hgb 8 g/dl, Hcto 29 Fosfatasa Alcalina 300 U, SGOT 120 U, SGPT 70. TAC de cráneo normal. Estudio del LCR incluyendo cultivo para hongos, sin hallazgos anormales. El paciente empeora, entra en estado comatoso y fallece el 2 de septiembre de 1989. No se practica autopsia.

DISCUSION

La infección primaria o inicial por *Histoplasma Capsulatum* ocurre en los pulmones por inhalación de las esporas suspendidas en el polvo ambiental, las cuales en los alvéolos pulmonares son fagocitadas por los macrófagos, llevadas luego a los ganglios linfáticos hiliares y mediastinales desde los cuales se diseminan especialmente hacia los tejidos integrantes del sistema reticulo-endotelial (SRE) a través

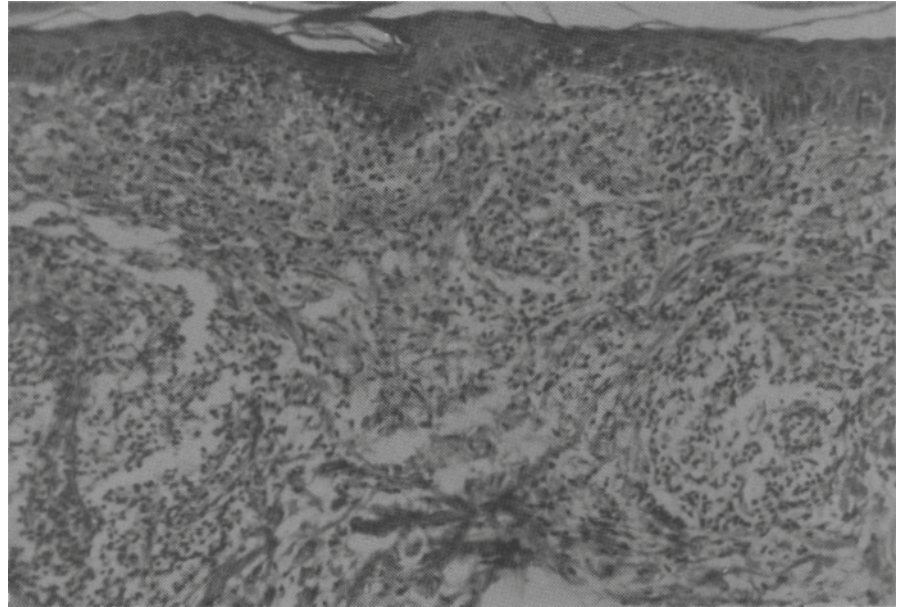


Foto N° 4. Biopsia del segundo paciente, cortes de H.F., microabscesos en mias e infiltrados en dermacrofágicos donde se evidenció esporas de *H. capsulatum*

de la vía linfo-hematógena; semanas más tarde cuando se desarrolla inmunidad celular se detiene el proceso morbozo y cura espontáneamente en la mayoría de los casos, aunque pudieran quedar focos residuales (macrófagos parasitados en los componentes del SRE o cualquier otro tejido del cuerpo), con potencialidad para reactivarse y diseminarse cuando fallan los mecanismos de defensa del huésped (8).

De lo expuesto en el párrafo anterior se infiere que las lesiones cutáneas o mucosas son casi siempre secundarias a la diseminación hematógena del hongo a partir del sitio de infección primaria constituido por el pulmón, significando invariablemente una enfermedad progresiva de pronóstico ominoso. Sin embargo, se ha documentado la infección cutánea primaria siguiendo una inoculación accidental o el contagio venéreo, en estos casos la ulceración cutánea se acompaña de adenitis regional, tiene un curso benigno y se cura espontáneamente (8). En el primer paciente descrito con úlcera destructiva, anfractuosa, de crecimiento rápido en extensión y profundidad, en dorso de la lengua; la ausencia de lesiones cutáneas, de adenomegalias significativas y de hepatoesplenomegalia, unas pruebas de funcionalismo hepático normales; una radiografía pulmonar sin anormalidades; es planteable la posibili-

dad de una histoplasmosis primaria con un comportamiento local muy severo y destructivo asociado a la inmunodeficiencia subyacente; lamentablemente no se pudo practicar estudio de médula ósea, ni autopsia, cuyos resultados habrían sido de gran utilidad para aclarar el diagnóstico. En la literatura revisada no encontramos referencias de lesiones de mucosa oral en la HDP asociada con el SIDA.

Las lesiones cutáneas en HDP se han señalado con una frecuencia variable, pero en general baja. Goodwin et al, en 1980, mencionan la comprobación de lesiones cutáneas en 3 de 84 (3.5%) pacientes con HDP atendidos en varios hospitales de Nashville, Tennessee entre 1932 y 1978. Agrupan sus tres casos junto con once descritos previamente en la literatura, y los discriminan en las categorías clínicas siguientes:

1. Placas eritematosas induradas de tamaño variable desde 1 ó 2 cm de diámetro hasta placas extensas erisipeliformes de bordes netos y elevados. En el seno de estas lesiones suelen producirse ulceraciones superficiales en sacabocado.

2. Nódulos que dan origen a úlceras de bordes engrosados.

3. Nódulos eritematosos subcutáneos que recuerdan al eritema nodoso.

Igualmente variable ha sido el hallazgo de lesiones cutáneas en la HDP asociada con el SIDA, Johnson et al. las señalan en el 10% de su serie. Se las ha descrito como lesiones múltiples generalizadas, o distribuidas al menos en más de dos regiones cutáneas, de morfología diversa, pero sin rasgos llamativos característicos. Máculas y pápulas eritematosas o pigmentadas, pápulas necróticas, pústulas, placas eczematosas, pápulas queratósicas con tapón corneo central y eliminación transepidermica del hongo (9, 10, 13, 16).

El segundo paciente, presentaba pápulas y nódulos eritematosos con pústulas o necrosis central y escasas placas pequeñas úlcero-costrosas, ampliamente distribuidas en cara y tronco. Como la pareja sexual fue examinada simultáneamente y se le comprobó infección sífilítica en fase secundaria (pápulas eritematosas palmoplantares, examen de campo oscuro positivo y VDRL reactivo con un título de 64 diluciones), se pensó que el paciente índice también tenía sífilis a pesar de las pruebas negativas para esa infección y se le indicó tratamiento con penicilina benzatínica, una dosis total de $7,2 \times 10^6$ UI. La mejoría inicial con las primeras dosis de penicilina observada en el paciente tanto en la sintomatología general como en la apariencia de las lesiones cutáneas, fue otra evidencia a favor de infección sífilítica; pero después de completar el tratamiento con penicilina, reaparece la sintomatología general, brotan nuevas lesiones cutáneas y las preexistentes se reactivan. En la biopsia se visualizan las levaduras características y en los cultivos se confirma crecimiento del *H. capsulatum*.

La multiplicidad de lesiones cutáneas testimonia la diseminación hematogena de la infección y la demostración del hongo en secreción broncoalveolar obtenida mediante fibrobroncoscopia evidencia la invasión multisistémica.

El tratamiento de la HDP asociada con SIDA tiene una eficacia incierta, el resultado casi siempre es paliativo y las recaídas frecuentes. El tradicional comprende un período inicial con anfotericina B hasta comple-

tar una dosis total de 2 ó 2,5 g equivalente a 30-35 mg por kg de peso, seguido de un mantenimiento supresivo con Ketoconazol por tiempo indefinido (13).

El Itraconazole (R 51, 211) es un imidazol triazólico desarrollado por Janssen Pharmaceutics que ha demostrado actividad antifúngica tanto in vitro como in vivo contra una variedad de especies de hongos, incluyendo *H. capsulatum* (5). Esta droga no está todavía disponible en el mercado farmacéutico nacional y fue cedida gentilmente por el profesor Dante Borelli para su uso en el segundo paciente. Demostró su eficacia a la dosificación empleada con la resolución de las lesiones cutáneas, los cultivos micológicos negativos al mes de tratamiento, y la desaparición de la sintomatología general del paciente.

Lamentablemente el paciente no toleró el tratamiento de mantenimiento con Ketoconazol, y fallece pocos meses después con un cuadro abigarrado que incluía manifestaciones neurológicas, hepatoesplenomegalia, alteraciones de las pruebas hepáticas, fiebre persistente.

No se le hizo autopsia por lo que no se pudo precisar la causa de muerte ni evaluar el estado de la histoplasmosis para ese momento, y el efecto final de la droga administrada.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Anaissie E., Fainstein V., Samo T., et al: Central Nervous System Histoplasmosis. An unappreciated complication of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am J Med.* 84: 215-217, 1988.
2. Centers for Disease Control: Revision of the Case Definition of Acquired Immune Deficiency Syndrome for National Reporting. United States. *MMWR* 34: 373-375, 1985.
3. Convit J., Borelli D., Rodríguez G. y Soto J.M.: Histoplasmosis Sistematizada con Lesión Bucal en una niña de nueve años. *Archivos del Hospital Vargas.* Vol II (N/3) 343-352, 1960.
4. Fishman J.A.: An Approach to Pulmonary Infection in AIDS. *Hospital Practice* (April 15): 23: 196-204, 1988.
5. Fromthing R.A.: Overview of Medically Important Antifungal Azole Derivates. *Clinics Microbiology Rev* 1: 187-217, 1988.
6. García-Tamayo J. y Marheb J.C.: La Anemia Patológica del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en Venezuela. Estudio de 50 autopsias. *Revista de la Sociedad Venezolana de Alergia e Inmunología.* Año VI, N/2 (julio-diciembre): 23-29, 1989.
7. Glatt A.E., Chirguin K. and Landerman S.H.: Treatment of Infections Associated with Human Immunodeficiency Virus. *N England J Med.* 317: 278-286, 1987.
8. Goodwin R.A., Shapiro J.L., Thurman G.H. et al: Disseminated Histoplasmosis: Clinical and Pathologic Correlations. *Medicine* 59: 1-33, 1980.
9. Greenberg R.G. and Berger T.E.: Progressive Disseminated Histoplasmosis in Acquired Immuno Deficiency Syndrome: Presentation as a Steroid Responsive Dermatitis. *Cutis* 43: 535-538, 1989.
10. Hernández D.E., Maorgenstern J., Weiss E., et al: Cutaneous Lesions of Disseminated Histoplasmosis in a Haitian Man with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Int J Dermatology* 25: 117-118, 1986.
11. Ho D.D., Pomerantz R.J. and Kaplan J.C.: Pathogenesis of Infection with Human Immunodeficiency Virus. *N England J Med.* 317: 278-286, 1987.
12. Huang C.T. and Mc Garry T.: Disseminated Histoplasmosis in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Report of Five Cases From a Noendemic Area. *Arch Internals Med.* 147: 1181-1184, 1987.
13. Johnson P.C., Khardovi N., Najjar A.F. et al: Progressive Disseminated Histoplasmosis in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am J Medicine* 85: 152-158, 1988.
14. Kaur J. and Myers A.M.: Homosexuality Steroid Therapy, and Histoplasmosis. *Ann Internal Med.* 99: 567, 1983.
15. Mandell W., Goldbery D. and Neu H.: Histoplasmosis in Patients with Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Am J Med.* 81: 974-978, 1986.
16. Mayoral F. and Penneys N.S.: Disseminated Histoplasmosis Presenting as a Transepidermal Elimination Disorder in an AIDS Victim. *J Am Acad Dermatology* 13: 842-844, 1985.
17. Rangel G.E., Barnola J., Torres G. y col.: Histoplasmosis Diseminada Mortal en un Niño de Cinco Meses. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría.* Vol. X X I I : 19-31, 1959.
18. Taylor M.N., Beddon J.M. and Alexander J.R.: Disseminated Histoplasmosis Associated with the Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Am J Med.* 85: 152-158, 1984.
19. Wheat L.J., Slama T.G., Norton J.A. et al: Risk Factors for Disseminated or Fatal Histoplasmosis Analysis of a Large Urbans outbreak. *Ann Intern Med.* 96: 159-163, 1982.
20. Wheat L.J., Rubin R.H., Harris N.L. et al: Systemic Salmonellosis in Patients with Disseminated Histoplasmosis. Case for "Macrophage Blockade" caused by *Histoplasma Capsulatum*. *Arch Internal Med* 147: 561-564, 1987.