

Revisión Bibliográfica

Histoplasmosis

Dr. Juan Claudio Luria Maselle

Introducción

- Causada por infección de *Histoplasma capsulatum capsulatum*
- Hongo dimórfico, saprófito del suelo
- 37 grados forma de espora y a los 35 grados como encapsulado
- Endémico en los Estados Unidos area Central y otras partes del mundo con suelo húmedo y caliente y con poblaciones grandes de aves migratorias. (1)
- Es la micosis sistémica y pulmonar más común en humanos
- Manifestaciones clínicas varían de una enfermedad parecida a un resfriado que puede ser leve hasta rápidamente progresiva, algunas veces fatal, enfermedad diseminada.

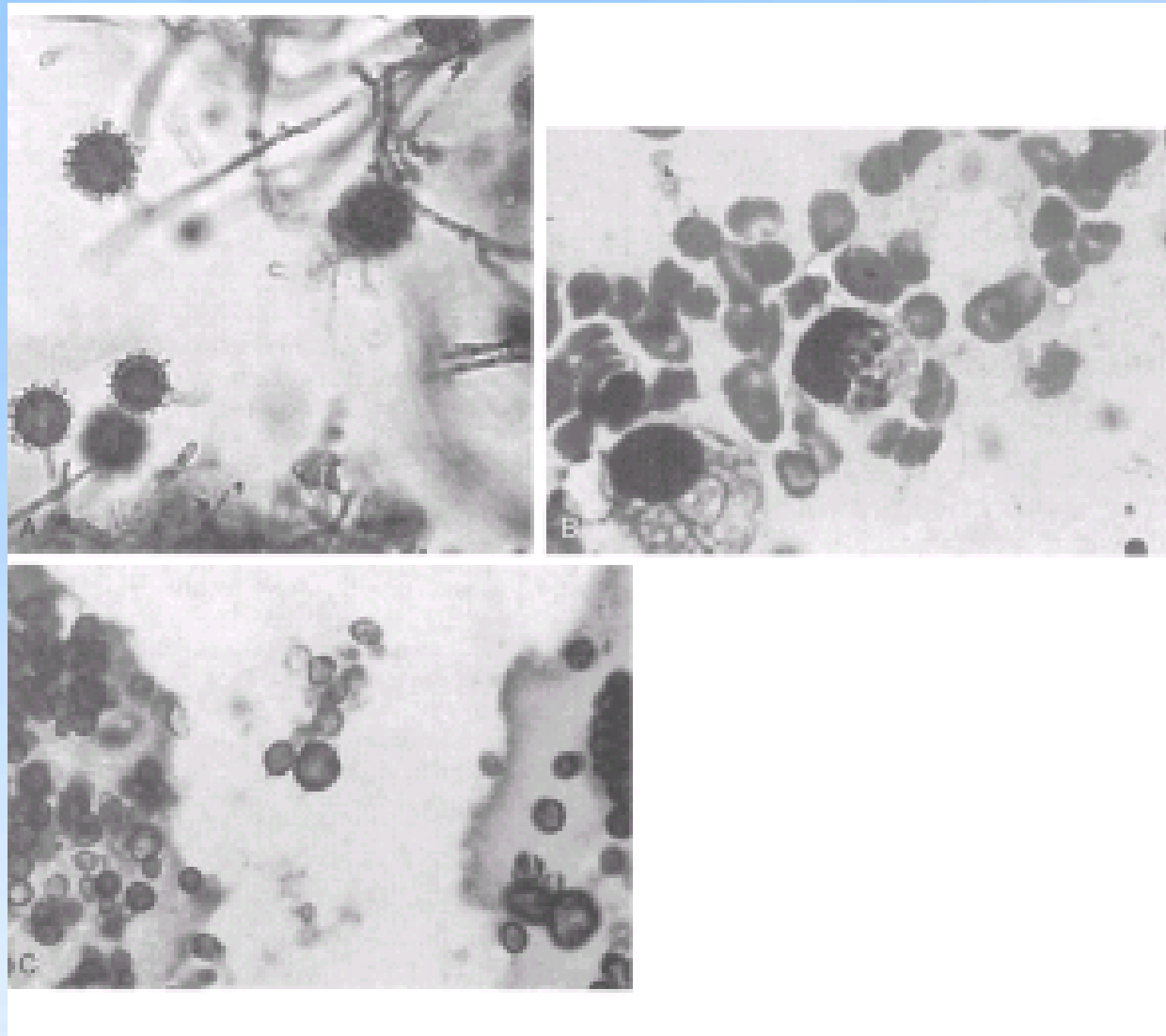


Figure 264-1 A ,Characteristic appearance of the tuberculate macroconidia of the mold form of *Histoplasma capsulatum* (lactophenol cotton blue stain, $\times 400$). B ,Yeastlike forms of *H. capsulatum* in tissue. Yeastlike forms are typically found phagocytosed by histocytes (see *arrow*) and are 2 to 3 μm in diameter (Giemsa stain, $\times 400$). C ,Yeastlike forms of *H. capsulatum* in tissue stained with Gomori methenamine silver nitrate stain. Although cellular detail is lost with this stain, the characteristic yeastlike forms are easily identified ($\times 1250$).

Introducción

- El mayor reto al médico es reconocer la enfermedad
- Puede mimetizar otras enfermedades
- 1905 Samuel Darling describe la histoplasmosis en un paciente trabajando en la Zona del Canal de Panamá
- 1940s Amos Christie y colegas usan la prueba de piel de histoplasmina para demostrar que un gran número de pacientes con radiografías de tórax anormales con tuberculina negativa tenían una infección autolimitada con histoplasmosis

Fisiopatología

- Existen 5 serotipos de *H capsulatum*, incluyendo avirulentos
- *Histoplasma species* existe en forma de micelio en temperatura ambiente
- Las esporas (microconidia) se vuelven aéreas cuando el suelo es alterado.
- Un alto número de esporas se encuentran en suelos contaminados con desechos de aves o murciélagos, debajo de nidos o cuevas.
- Epidemias urbanas y suburbanas asociadas a construcciones a gran escala o proyectos de limpieza.
- La microconidia (1-5 mm diametro) son inhaladas fácilmente y depositadas en espacios aéreos distales.
- Temperatura corporal proliferación de la forma de levadura (infectivo) ocurre a los 3 a 5 días.

**Box 264-1. POINT SOURCES/ACTIVITIES
ASSOCIATED WITH SPORADIC CHILDHOOD
HISTOPLASMOSIS**

Cleaning/renovating basements, attics, wall insulation
of older homes

Cutting firewood/tree stumps

Cleaning abandoned buildings

Digging at sites of former bird roosts

Gardening

Playing in a barn

Playing in hollow trees

Exploring caves

Being downwind of excavation/demolition of
contaminated sites

Fisiopatología

- La respuesta inicial por neutrófilos es inefectivo contra la forma de levadura.
- Macrófagos ingieren la levadura, pero continúan la proliferación
- Inmunidad específica ocurre a los 10-21 días luego de la infección es necesaria para matar a los organismos (4)
- T ayudadores activan los macrófagos para formar granulomas que son característicos de la enfermedad

(4) Payan DG, Wheat LJ, Brahmi Z, et al. Changes in immunoregulatory lymphocyte populations in patients with histoplasmosis. *J Clin Immunol* 1984;4:98-107.

(2) Paya CV, Roberts GD, Cockerill FR. Transient fungemia in acute pulmonary histoplasmosis: Detection by new blood-culturing techniques. *J Infect Dis* 1987; 156:315.

Fisiopatología

- **Granulomas puede ser caseoso y puede desarrollar calcificación y fibrosis en el tiempo.**
- **Reactivación puede ocurrir en inmunosuprimidos luego de la infección primaria, visto en areas no endémicas.**

Frecuencia

- **Regiones endémicas reportadas en Centro y Sur América, Caribe, Africa, Asia.**
- **EUA : 50 millones han sido infectados con H capsulatum. 22% de la población tienen la prueba de piel positiva para histoplasmina. 500000 de personas expuestas, 50000 a 200000 desarrollan síntomas y 1500 a 4000 requieren hospitalización**
- **Hospital del Niño : 2000 2 casos, 2001 3 casos, 2002 6 casos y 2003 1 caso. Total 12 casos, 6 fallecidos.**

Mortalidad/Morbilidad

- La mortalidad es baja, mayoría de los casos se resuelven espontáneamente
- En inmunocomprometidos la enfermedad diseminada progresiva tiene una alta tasa de mortalidad (7-23%).
- Sin tratamiento la enfermedad diseminada es usualmente fatal.
- La infección diseminada se puede localizar en cualquier tejido, llevando a una variedad de complicaciones (3)
- Pericarditis y la obstrucción de estructuras mediastínicas son la principal complicación en pacientes inmunocomprometidos

Raza, Sexo, Edad

- **Raza** : no hay una predilección a infección o enfermedad
- **Sexo** : en adultos más común en varones que en mujeres. Algunas manifestaciones clínicas como eritema nodoso se ha descrito más comúnmente en mujeres. La diferencias de sexos en niños no se ha observado
- **Edad** : ocurre a cualquier edad. Enfermedad diseminada más común en los extremos de vida, a menos que exista una inmunodeficiencia. Incidencia de histoplasmosis diseminada en niños parece haber disminuido en los últimos 30 años.

Clinica - Historia

- La presentación clínica varia, dependiendo del tamaño del inóculo, el estado inmune y la presencia de alguna enfermedad de base pulmonar.
- 80% de los casos los síntomas son no específicos e incluye fiebre, escalofríos, mialgias y tos seca y dolor en tórax.
- Este síndrome agudo puede ser desde leve (1-5 días) a severo (10-21 días, asociado a pérdida de peso, fatiga y sudoración nocturna)
- Fatiga puede persistir por semanas luego de la resolución de los síntomas agudos.

Síndromes en Inmunocompetentes

- **Síndrome pulmonar severo agudo** : luego de un gran inóculo, pacientes pueden desarrollar este síndrome, caracterizado por un pródromo parecido a un resfriado seguido de disnea e hipoxemia, puede progresar a un síndrome de distrés respiratorio del adulto
- **Histoplasmosis** : ocasionalmente se puede presentar un nódulo parenquimatoso pulmonar único, observado como una lesión como una moneda en la radiografía de tórax. Usualmente asintomáticos.

Síndromes Obstructivos Mediastinales

- Aumento de los nódulos linfáticos mediastinales ocurre en la mayoría de los casos de histoplasmosis.
- **Obstrucción de la vía aérea** puede presentarse como tos seca o productiva y disnea. Raramente hemoptisis, fuga aérea,
- **Obstrucción esofágica** causa disfagia. Fístulas traqueoesofágicas se han reportado como complicación.
- **Obstrucción de las arterias pulmonares** pueden producir síntomas de obstrucción de válvula mitral.

Síndromes en Inmunocompetentes

- **Pericarditis** : por inflamación en nódulos linfáticos contiguos y ocurre en un **10%** de pacientes con enfermedad aguda sintomática. Ocasionalmente, pericarditis con infección verdadera ocurre en histoplasmosis diseminada. (5) (6)
- **Síndrome reumatológico** : Síndrome de artritis, artralgia, eritema nodoso es observado hasta en un **10%** infección aguda. Es más común en mujeres que varones. Puede persistir por meses.

(6) Wheat LJ, Stein L, Corya BC, et al. Pericarditis as a manifestation of histoplasmosis during two large urban outbreaks. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:110-126.

(5) Picardi JL, Kauffman CA, Schwarz J, et al. Pericarditis caused by *Histoplasma capsulatum*. *Am J Cardiol* 1976;37:82-88

Síndromes en Inmunodeficientes

- **Histoplasmosis Pulmonar Crónica** : mas común en adultos con enfermedad pulmonar de base. Raro en niños. La presentación es similar a la tuberculosis. Mayoría presentan tos productiva, disnea, dolor torácico. Síntomas sistémicos, como fatiga, fiebre y sudoración nocturna es común. (8)
- El curso clínico sin tratamiento es progresivo, con diseminación al pulmón contiguo.
- Complicaciones como hemoptisis y fístula broncopulmonar puede ocurrir.

(8)Wheat LJ, Connolly-Stringfeld PA, Baker RL, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: Clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1990;69:361-374.

Box 264-3. RISK FACTORS FOR SEVERE HISTOPLASMOSIS IN HIV INFECTION

Black race

Partial thromboplastin time >45 sec

Alkaline phosphatase >2.5× normal

Bilirubin >1.5 mg/dL

Serum creatinine >2.1 mg/dL

Aspartate aminotransferase >2.5× normal

Albumin <3.5 mg/dL

Histoplasmosis Progresiva Diseminada

- Puede ocurrir en niños inmunocompetentes pero más común con enfermedades de base con desórdenes de la inmunidad celular.
- En los últimos 20 años SIDA se ha convertido en la enfermedad asociada más común en adultos, en niños es todavía baja (0.4%)
- También puede ocurrir en pacientes con enfermedad de Hodgkin, malignidad linfocítica, y pacientes con terapia inmunosupresiva.

Histoplasmosis Progresiva Diseminada

- **Falla multisistémica y coagulopatía pueden presentarse rápidamente.**
- **Manifestaciones locales : úlceras genitales, epididimitis, orquitis, cistitis, colecistitis, pancreatitis, nódulos tejido blando, paniculitis, síndrome del túnel carpal, osteomielitis, artritis e hipercalcemia.**
- **Ocurrencia de histoplasmosis ocular es controversial**

Histoplasmosis Progresiva Diseminada

- **Histoplasmosis del SNC** : meningitis se presenta en 10% de los casos de HPD pero ocurre ocasionalmente en pacientes inmunocompetentes. Síntomas usualmente son indolentes y crónicos, como fiebre, dolor de cabeza, cambios en el estado mental

Examen Físico

- **Síndrome pulmonar agudo severo:**
 - Similares a neumonitis difuso y aumento del trabajo ventilatorio
 - Aleteo nasal
 - Uso de músculos accesorios
 - Crepitantes finos difusos
 - Compromiso pleural puede presentarse con frote pleural o disminución de los ruidos respiratorios y matidez a la percusión

Examen Físico

- **Síndrome Obstructivo Mediastinal**
 - **Obstrucción de vías aéreas centrales puede producir sibilancias inspiratorias y espiratorias, monofónica y localizada**
 - **Síndrome de VCS incluye distensión de las venas cervicales y tórax superior, inyección conjuntival, y pérdida de pulsos venosos.**
 - **Oclusión venosa pulmonar produce hallazgos consistentes con estenosis de la válvula mitral, incluyendo soplo diastólico apical de volumen bajo.**

Examen Físico

- **Síndrome Reumatológico**
 - Artritis poliarticular simétrico y eritema nodoso
- **Pericarditis**
 - Dolor abdominal y torácico
 - Frote pericárdico
 - Fiebre
 - Signos de compromiso hemodinámico puede ser observado en 40% de los pacientes

Examen Físico

- **Histoplasmosis Pulmonar Cronica**
 - Sibilancias, crepitantes y disminución de ruidos respiratorios
 - Otros hallazgos similares en EPC, como cianosis y digital clubbing
- **Histoplasmosis Diseminada Progresiva**
 - Distress respiratorio
 - Inanición (7)
 - Caquexia
 - Palidez
 - Hepatoesplenomegalia
 - Nodulos subcutáneos
 - Signos de infección localizada en casi cualquier tejido u órgano



Figure 264-3 Six-month-old boy with disseminated histoplasmosis. He had a 1-month history of failing to thrive and a “swollen abdomen.” Note the characteristic appearance with massive hepatosplenomegaly, early signs of cachexia, and yet a bright, responsive facial appearance.

Diagnostico Diferencial

- Blastomycosis
- Coccidiomycosis
- Neumonía
- Síndrome Distrés Respiratorio
- Sarcoidosis
- Tuberculosis
- Cáncer Pulmón
- Abceso Pulmonar
- Linfoma (13)

Estudios de Laboratorio

- El diagnóstico por laboratorio por hongos es general
- Histoplasmosis es un reto por los hallazgos clínicos no específicos
- Dificultad para cultivar el organismo
- Los exámenes diagnósticos disponibles causan confusión

Estudios de Laboratorio

• Cultivo

- Puede ser recuperado del esputo, lavado broncoalveolar, lesiones, sangre, médula ósea, pero crece lento, y platos deben conservarse por 12 semanas
- Hemocultivo usando el sistema de lisis centrifugación es algo más rápido
- Cultivos son positivos en un 85% con histoplasmosis progresiva diseminada
- La combinación de hemocultivo y cultivo de médula ósea aumenta la posibilidad de cultivos positivos

Exámenes de Laboratorio

- **Prueba Cutánea**

- Prueba cutánea de histoplasmina no es recomendada para propósitos diagnósticos por la alta frecuencia de reacciones positivas en áreas endémicas, la variación de la duración de la respuesta a la prueba, y la posibilidad que la prueba en piel pueda afectar pruebas serológicas subsecuentes.

Exámenes de Laboratorio

- **Prueba Serológica**

- Se han desarrollado varias pruebas para detectar la presencia del antígeno de H capsulatum o para detectar el anticuerpo contra la infección.
- Pruebas que detectan los anticuerpos son los más utilizados en la práctica clínica
- Niveles de anticuerpos tienen un pico a las 6 semanas luego de la exposición y declinan en un período de 2 a 5 años

TABLE 264-1 -- Interpretive Guidelines for Laboratory Tests in Children with Acute Histoplasmosis

Test	Result	Interpretation in Hosts	
		Immunocompetent	Immunocompromised
Complement fixation antibody assay ^a	=1:8	-	[-]
	1:16	+	+
	=1:32	++	++
Immunodiffusion antibody assay ^a	M bands and H bands negative	-	[-]
	M present only	+	+
	H present only	++	++
	M and H present	++	++
Urine antigen	<5 U	[-] ^b	[-] ^b
	=5 U	+++ ^c	+++ ^c
Histologic findings			
Node/mass	Negative	-	-
Infected organ	Granulomas, no yeast form	++	++
	Granulomas, yeast forms	+++	+++
Bone marrow/blood	No yeast forms	[-]	[-]
	Yeast forms seen	+++ ^c	+++ ^c
Culture any site	Negative	[-]	[-]
Any site	Positive	+++	+++
Bone marrow/blood	Positive	+++ ^c	+++ ^c

Symbols: [-], does not exclude infection; -, recent infection unlikely (=5% probability); +, recent infection possible; ++, strongly suggestive of acute or recent infection; +++, confirms current infection.

^a Seroconversion confirms acute/recent infection.

^b Progressive disseminated infection unlikely.

^c Strongly suggestive of progressive disseminated infection.

Exámenes de Laboratorio

• Prueba Anticuerpos

- Histoplasmina es el antígeno utilizado en inmunodifusión. (9)(10)
- La prueba de fijación de complemento utiliza antígenos de micelios y levadura. Título mayor de 1:32 es consistente con infección activa en un área endémica, en áreas no endémicas mayores de 1:8. Mayor sensibilidad que la prueba anterior
- Puede existir reacción cruzada con otras micosis
- Radioinmunoensayo es más sensible pero no está disponible en todos lados.

(10)Fojtasek MF, Kleiman MB, Connolly-Stringfield P, et al. The Histoplasma capsulatum antigen assay in disseminated histoplasmosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:801-805.

(9)Wheat LJ, Kohler RB, Tewari RP. Diagnosis of disseminated histoplasmosis by detection of Histoplasma capsulatum antigen in serum and urine specimens. *N Engl J Med* 1986;314:83-88.

Exámenes de Laboratorio

• Prueba Antígenos

- Radioinmunoensayo de antígeno está disponible solo en el Laboratorio de Referencia de Histoplasma en Indianapolis. Las muestras de orina tienen mayor sensibilidad, hasta 90% para enfermedad diseminada.(11)
- Reactividad cruzada con otras micosis endémicas existe (12)

(12) Wheat J, Wheat H, Connolly P, et al. Cross-reactivity in *Histoplasma capsulatum* variety *capsulatum* antigen assays of urine samples from patients with endemic mycoses. *Clin Infect Dis* 1997;24:1169-1171.

(11) Durkin MM, Connolly PA, Wheat LJ. Comparison of radioimmunoassay and enzyme-linked immunoassay methods for detection of *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* antigen. *J Clin Microbiol* 1997;35:2252-2255.

Estudios de Imágenes

- **Síndrome Pulmonar Agudo**

- Radiografía simple de tórax : nódulo linfático agrandado e infiltrado reticulonodular pequeño, con o sin efusión pleural bilateral pequeño.
- Síndrome pulmonar agudo más severo tienen infiltrados difusos más prominentes.



Figure 264-2 Chest radiograph of a severely ill 4-year-old child exposed to a large inoculum of *Histoplasma capsulatum* spores when her parents cleaned the fireplace of an abandoned house. Note the diffuse reticulonodular infiltrate and hilar lymph node enlargement.



Figure 264-4 Chest radiograph of an adolescent with acute histoplasmosis and erythema nodosum. Radiographic findings are typical of mild histoplasmosis and show a minor pulmonary infiltrate (right lower lobe) and hilar lymph node enlargement.

Estudios de Imágenes

- **Síndrome Mediastinal Obstructivo**

- Radiografía simple de tórax : nódulo linfático mediastinal aumentado de tamaño o granulomas, con o sin calcificación
- En mediastinitis fibrosante : TC demuestra la extensión del compromiso mediastínico
- Pericarditis : ecocardiografía fluido pericárdico, hallazgos no específicos.

Estudios de Imágenes

- **Histoplasmosis Pulmonar Crónica**

- Radiografía de Tórax: densidades apicales fibronodular, lesiones cavitarias, engrosamiento pleural.
- TC puede ayudar en definir lesiones en el contexto de la enfermedad pulmonar de base

- **SNC**

- TC o RMN lesiones localizadas reforzadas (única o múltiple)

Hallazgos Histológicos

- Infiltrado mononuclear
- Granulomas multiples es característico, células gigantes multinucleadas
- Granulomas mayores caseoso
- Granulomas periféricos pueden presentar fibrosis, y calcificación en áreas centrales
- HE la levadura tiene una falsa cápsula.
- Gomori, PAS puede ser confundido con *Pneumocystis carinii* y otras infecciones micóticas

Tratamiento

- **Mayoría de las formas de histoplasmosis en pacientes inmunocompetentes resuelven sin tratamiento específico.**
- **Tratamiento sistémico antifúngico está indicado en histoplasmosis agudo pulmonar severa, histoplasmosis pulmonar crónica, histoplasmosis progresiva diseminada, y cualquier manifestación en un paciente inmunocomprometido.**

Tratamiento

- **Síndrome Pulmonar Agudo severo** : Terapia Antifúngica (anfotericina B) está indicado para pacientes con disnea significativa o hipoxemia. Tambien se ha utilizado corticoides para terapia de corto plazo. Precaución con el uso de corticoides.
- **Síndrome de obstrucción mediastinal**
 - Síntomas significativos se debe iniciar tratamiento
 - Tratamiento exitoso con vía oral (itraconazol, ketoconazol) y sistémico (anfotericina B)
 - Resección Quirúrgica considerar en obstrucción que ponen en peligro la vida o si no mejora en 4-6 semanas luego de tratamiento
 - Cirugía no previene la progresión de mediastinitis fibrosante.

Tratamiento

- **Síndrome Reumatológico**
 - Usualmente resuelve sin tratamiento o curso corto con AINES.
- **Pericarditis**
 - Tratamiento antiinflamatorio con AINES o corticoides
 - Progresión a pericarditis constrictiva se ha descrito pero es raro

Tratamiento

- **Síndrome Pulmonar Crónico**
 - Progresivo sin tratamiento antifúngico
 - Anfotericina B más utilizado con éxito, pero mayoría pueden ser tratados con itroconazol o ketoconazol por un periodo al menos de 3 meses.
 - Frecuencia de relapsos son mayores con los últimos dos agentes (10-15%). Fluconazol es menos efectivo

Tratamiento

- **Histoplasmosis Progresiva diseminada**
 - Anfotericina B reduce significativamente la mortalidad
 - Dosis acumulativa de al menos 35 mg/kg para prevenir relapso, pero muchos tratamientos han sido tratados con éxito con cambio a vía oral luego de mejoría de síntomas con anfotericina B.
 - Itraconazol es el agente oral preferido
 - Pacientes que no toleran el itraconazol deben usar fluconazol
 - Pacientes con SIDA requieren tratamiento largo de mantenimiento para prevenir el relapso.

Tratamiento

- **Manifestaciones Locales**
 - **Endocarditis es muy difícil de tratar y puede requerir resección de la válvula afectada y tratamiento antifúngico sistémico.**



TABLE 264-2 -- Summary of Treatment Recommendations for Children with Histoplasmosis*

Manifestation	Severe Illness	Moderate or Mild Illness
Acute pulmonary	AmB, ^a then Itr for 12 wk	Symptoms <4 wk: none; persistent symptoms >4 wk: Itr for 6–12 wk
Disseminated (without HIV)	AmB ^b or AmB followed by Itr for 6 mo ^c	Itr for 6–18 mo or the same as for severe illness
Disseminated (with HIV)	AmB ^b or AmB followed by Itr for life	Itr treatment, then Itr suppression for life
Meningitis	AmB for 3 mo, then Flu for 12 mo	Same as for severe illness because of poor outcome
Granulomatous mediastinitis	AmB, then Itr for 6 mo	Itr for 6 mo
Fibrosing mediastinitis	Itr for 3 mo ^d	Same as for severe illness
Pericarditis	Pericardial drainage for severe tamponade plus; an NSAID for 2–12 wk	NSAID 2–12 wk
Rheumatologic	NSAID for 2–12 wk	Same as for severe illness
Compression of contiguous structures by granulomatous adenitis		Corticosteroid, concurrent Itr

Abbreviations: AmB, amphotericin B; Flu, fluconazole; Itr, itraconazole; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory agent.

*Modified from Wheat J, Sarosi G, McKinsey D, et al. Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2000;30:688–695.

^a The effectiveness of concomitant corticosteroids is controversial.

^b If amphotericin B is used for the entire course of treatment, 30 mg/kg should be given over a 4-week period.

^c Therapy should continue until the *Histoplasma* antigen concentration is <4 U in urine.

^d Probably ineffective if fibrotic; when granulomatous mediastinitis could be present, it may be considered.

Tratamiento

- **Quirúrgico**

- **Indicado por infecciones complicados con fístulas, hemoptisis o broncolitiasis.**
- **Manejo de síndrome obstructivo mediastinal es más controversial por mejoría con observación o manejo médico**
- **Obstrucción severa de vías aéreas o de vasos sanguíneos grandes**
- **Debridamiento de granulomas grandes en vez de excisión**
- **Mediastinitis fibrosante es difícil de manejar por las estructuras normales en el tejido conectivo.**

Prevención

- Puede ser difícil por la fuente del organismo no puede ser determinada siempre
- Pacientes inmunocomprometidos deben ser aconsejados para evitar situaciones donde la exposición es alta, como proyectos de construcción en áreas endémicas donde el suelo es afectado.

Bibliografía

- Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT, et al: An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B, and histoplasmin in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1969 Apr; 99(4): Suppl:1-132[[Medline](#)].
- George R, Penn R: Histoplasmosis. In: Sarosi GA, Davies SF, eds. *Fungal Diseases of the Lung*. 1993; 39-50.
- Hamilton AJ: Serodiagnosis of histoplasmosis, paracoccidioidomycosis and penicilliosis marneffeii; current status and future trends. *Med Mycol* 1998 Dec; 36(6): 351-64[[Medline](#)].
- Kumar N, Singh S, Govil S: Adrenal histoplasmosis: clinical presentation and imaging features in nine cases. *Abdom Imaging* 28(5): 703-8[[Medline](#)].
- Levitz SM: Overview of host defenses in fungal infections. *Clin Infect Dis* 1992 Mar; 14 Suppl 1: S37-42[[Medline](#)].
- Mathisen DJ, Grillo HC: Clinical manifestation of mediastinal fibrosis and histoplasmosis. *Ann Thorac Surg* 1992 Dec; 54(6): 1053-7; discussion 1057-8[[Medline](#)].
- Wheat J: Histoplasmosis. Experience during outbreaks in Indianapolis and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1997 Sep; 76(5): 339-54[[Medline](#)].
- Wiedermann BL: Histoplasmosis. In: Feigin RD, Cherry JD, Fletcher J, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia, Pa: WB Saunders and Co; 1998: 2337-2350.

- **Gracias por su Atención**

