

CASO CLÍNICO

Reporte de cinco casos pediátricos de
histoplasmosis diseminada

M en C. Eugenia Nandí-Lozano¹, M en C. Oscar Newton-Sánchez²,
D en C. Carlos Ávila-Figueroa³

¹Coordinación de la Clínica de VIH del Hospital del Niño Morelense; ²Facultad de Medicina,
Universidad de Colima; ³Secretaría de Salud, México, D. F., México.

Resumen

Introducción. La histoplasmosis constituye la micosis sistémica de mayor prevalencia en el ser humano, predomina en menores de 2 años de edad y en pacientes inmunodeprimidos.

Caso clínico. Los 5 casos encontrados fueron del sexo femenino. Las edades variaron de 30 meses a 16 años. La enfermedad principal de los pacientes fue VIH/SIDA en 3/5 casos, lupus eritematoso sistémico 1 caso. El cuadro clínico incluyó: fiebre, tos, dificultad respiratoria, hepatoesplenomegalia, trastornos hematológicos con anemia, leucopenia o trombocitopenia. Las radiografías de tórax mostraron imágenes nodulares múltiples diseminadas a ambos campos pulmonares. Los pacientes fueron manejados con anfotericina B, y todos fallecieron. Las muestras que mostraron *Histoplasma capsulatum* fueron biopsia de médula ósea y lavado bronquioalveolar.

Conclusiones. La histoplasmosis sistémica se asoció en pacientes pediátricos con deterioro del sistema inmunológico, con manifestaciones caracterizadas por síndrome infeccioso, infiltrativo y afección pulmonar, por lo que se debe prestar especial atención a esta etiología en la población en riesgo (especialmente pacientes con VIH/SIDA).

Palabras clave. Histoplasmosis diseminada; niños; VIH/SIDA.

Este trabajo fue presentado en el Congreso Panamericano de Infectología y Microbiología Clínica, Noviembre 2002, Cancún, Quintana Roo, México.

Solicitud de sobretiros: Dr. Oscar Alberto Newton Sánchez, Facultad de Medicina, Universidad de Colima, Av. Universidad Núm. 333, Col. Las Víboras, C.P. 28040, Colima, Colima, México.

Fecha de recepción: 15-06-2005.

Fecha de aprobación: 10-01-2006.

Introducción

La histoplasmosis, causada por *Histoplasma capsulatum*, constituye la micosis sistémica de mayor prevalencia en el ser humano.^{1,2} Es una enfermedad endémica en varias regiones tropicales, subtropicales, templadas y húmedas del mundo, con alta morbilidad en ciertas actividades ocupacionales del medio rural;^{3,4} la presentación grave predomina en pacientes menores de dos años de edad, inmunodeprimidos y, en especial, enfermos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).³⁻⁶ El reservorio del hongo es la tierra, especialmente donde existe guano de pájaros y murciélagos (gallineros y nidos de aves) y la enfermedad es transmitida por inhalación de las esporas.^{3,7,8} En Estados Unidos de Norteamérica se estima que 40 millones de personas han padecido la enfermedad y que existen 200 000 nuevos casos anuales.^{1,6,9} En México se desconoce la frecuencia exacta de esta infección, pero se han reportado prevalencias de 2-53%, con reporte de casos en todas las regiones y con mayor número en los estados de México, Veracruz y Oaxaca.^{1,3,8} Existen dos formas de histoplasmosis diseminada: aguda y crónica; con manifestaciones clínicas diversas y dependientes de factores del huésped, con patrones radiológicos variables, que van desde infiltrados intersticiales generalizados hasta imágenes bien definidas.^{6,10} La histoplasmosis diseminada aguda, frecuentemente mortal, está más asociada a huéspedes con supresión de la respuesta inmune celular (incluidos pacientes con virus de inmunodeficiencia humana [VIH]) y en lactantes menores de dos años.^{3,8} La infección crónica es rara en niños.¹¹ Debido a la importancia del diagnóstico y la alta mortalidad que presenta esta entidad, además del número creciente de niños con VIH y receptores de órganos trasplantados que se infectan con patógenos no hospitalarios en la actualidad,⁴ se consideró importante informar de los hallazgos clínicos y de laboratorio de una serie de cinco casos de histoplasmosis sistémica en pacientes pediátricos.

Presentación de los casos clínicos

Caso 1. Femenino de 15 años de edad con infección por VIH/SIDA, recibió tratamiento antirretroviral por más de un año con esquema cuádruple con un inhibidor de proteasa (nelfinavir), un análogo no nucleósido (efavirenz) y dos análogos nucleósidos (d4T, 3TC). Se mantuvo con carga viral indetectable, tenía cinco meses de haber suspendido en forma definitiva el tratamiento por decisión propia. Inició con fiebre intermitente de tres semanas de evolución, malestar general, crecimiento ganglionar cervical, tos, disnea y hepatomegalia. Al ingreso tenía 99 células/ μ L de CD4 y carga viral mayor a 75 000 copias/mL, radiografía de tórax con infiltrado micronodular múltiple bilateral, con zonas de condensación en hemitórax derecho (Fig. 1); biometría hemática con hemoglobina de 8.5 g/dL, plaquetas de 99 000/mm³; baciloscopias negativas para *Mycobacterium tuberculosis* y PPD negativo. Ingresó al Servicio de Infectología con diagnóstico de neumonía de focos múltiples. Se le inició tratamiento con vancomicina, ceftazidima y trimetoprim-sulfametoxazol; presentó mala evolución. Requirió ventilación mecánica y se trasladó a terapia intensiva pediátrica. El



Figura 1. Radiografía de tórax del caso 1 con presencia de infiltrado micronodular múltiple bilateral, con zonas de condensación en hemitórax derecho.

cultivo de aspirado bronquioalveolar reportó crecimiento de *H. capsulatum* (al séptimo día de tratamiento), por lo que se le inició anfotericina B sin mejoría clínica; falleció cuatro días después.

Caso 2. Femenino de 12 años de edad con antecedente de atopia. Inició 15 días previos con mal estado general, hiporexia, astenia, adinamia e ictericia; se manejó como hepatitis en una clínica periférica. Cinco días después se agregó fiebre, tos en accesos y dificultad respiratoria progresiva con cianosis distal; se ingresó a terapia intensiva pediátrica con intubación nasotraqueal y ventilación mecánica. Radiografía de tórax con infiltrado macronodular basal y medio, múltiple, bilateral; biometría hemática con hemoglobina de 10.3 g/dL, leucocitos de 27 600/mm³, neutrófilos en banda 6% y 36 000 plaquetas/mm³; química sanguínea con transaminasa glutámica oxalacética de 1 148 U/L, transaminasa glutámica pirúvica 618 U/L, gasometría con acidosis metabólica y potasio sérico de 5.8 mEq/L; se manejó como neumonía de focos múltiples con dicloxacilina más amikacina y aminos vasopresoras. Las baciloscopias, reacción cutánea a PPD y cultivo de lavado bronquial se reportaron negativas para *M. tuberculosis*. Presentó mala evolución hemodinámica e infecto-

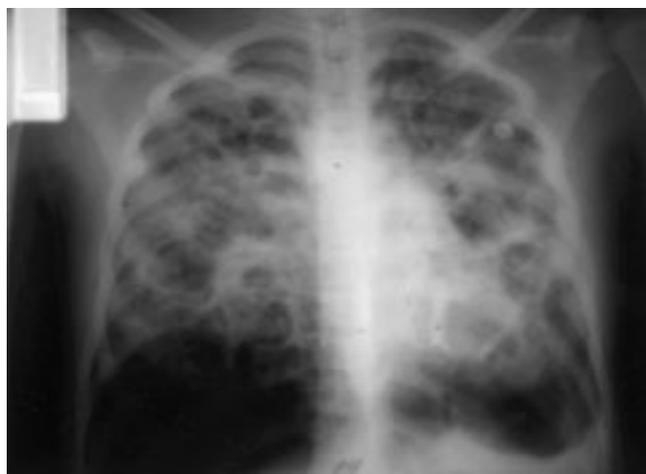


Figura 2. Radiografía de tórax del caso 2 que muestra infiltrado macronodular múltiple bilateral y la presencia de bulas.

lógica, con hemocultivo positivo para *Staphylococcus aureus*; se cambió el esquema de antibióticos a cefuroxima, clindamicina y amikacina. Mala evolución ventilatoria con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda progresiva, requiriendo parámetros ventilatorios altos, ameritó colocación de sello pleural por neumotórax. Posteriormente la radiografía de tórax mostró imágenes de bulas (Fig. 2). Perfil de hepatitis viral A y B negativos; por mala evolución clínica, al cuarto día de estancia se amplió esquema con anfotericina B para cobertura empírica de hongos. Al quinto día de estancia hospitalaria falleció. Posterior a la defunción se reportó cultivo de lavado bronquioalveolar positivo para *H. capsulatum*.

Caso 3. Femenino de dos años seis meses de edad, con evolución de cinco meses con tos, fiebre cuantificada hasta 39° C de predominio nocturno, acompañada de escalofríos, evacuaciones líquidas verdosas, de seis a siete en 24 horas, con moco; vómito de contenido alimentario en número de cinco en 24 horas, distensión abdominal y rechazo a la vía oral; mialgias, artralgias y equimosis periocular, tórax y miembros inferiores. Se valoró en clínica particular y fue referida al centro hospitalario con el diagnóstico de leishmaniasis. A su ingreso se observó con palidez de tegumentos, edema generalizado, equimosis y petequias generalizadas, dificultad respiratoria grave, estertores crepitantes bilaterales, y hepatoesplenomegalia. Se ingresó a terapia intensiva pediátrica. Biometría hemática con hemoglobina 6.5 g/dL, leucocitos de 4 000/mm³, linfocitos 92%, neutrófilos 5%, pruebas de función hepática con aumento de transaminasas (TGO 768 U/L, TGP 122 U/L), y alargamiento de los tiempos de coagulación (TP 86.6% de actividad, TPT 53 segundos, testigo de 32 segundos); electrolitos séricos con potasio de 2.8 mEq/L, cloro 113 mEq/L; gasometría con acidosis metabólica. Radiografía de tórax con imagen de condensación basal derecha e infiltrado intersticial bilateral. Se inició manejo con cefotaxima más amikacina. Se realizó biopsia de hueso y mielo-

cultivo. La biopsia de hueso reportó infiltración extensa por hongos intra y extracelulares consistentes con *H. capsulatum*. Los extendidos de médula ósea la mostraron hipocelular, con abundantes levaduras de *H. capsulatum* intra y extracelulares. Se inició anfotericina B, factor estimulante de colonias de granulocitos y plasma fresco congelado. ELISA para VIH positivo para el paciente y ambos padres. Se inició manejo con trimetoprim-sulfametoxazol. Evolución tórpida, con distermias, dificultad respiratoria progresiva, acidosis metabólica, sangrado en múltiples sitios. Falleció a los dos días de estancia hospitalaria. Western Blot *postmortem* positivo para VIH.

Caso 4. Femenino de siete años de edad, de reciente diagnóstico de VIH/SIDA estadio C por transmisión vertical, con carga viral inicial de 106 000 copias/mL, y 55 células/ μ L de CD4, con tratamiento antirretroviral cuádruple a base de ritonavir, saquinavir, d4T y ddI, trimetoprim-sulfametoxazol profiláctico, con mala adherencia al tratamiento. Estudiada en forma ambulatoria por talla baja, anticuerpos antitiroideos positivos y gammagrafía de tiroides con pobre función; con sospecha de tuberculosis por tos de larga evolución y fiebre nocturna acompañada de diaforesis (reacción cutánea a PPD y baciloscopias negativas para *M. tuberculosis*). Ingresó a urgencias con una evolución de siete días caracterizada por fiebre e incremento de la tos, con hiporexia, malestar general, evacuaciones sanguinolentas acompañadas de dolor abdominal. A la exploración física con lesiones vesiculares de contenido hemático localizadas en tórax posterior y ambos muslos, campos pulmonares hipoventilados, con dificultad respiratoria y cianosis generalizada; área precordial con soplo sistólico grado II, plurifocal; hepatoesplenomegalia y llenado capilar lento. Biometría hemática con hemoglobina de 8.3 g/dL, leucocitos 3 700/mm³, plaquetas 12 000/mm³; electrolitos séricos con potasio de 2.9 mEq/L, cloro 86 mEq/L, gasometría con acidosis metabólica; radiografía de tórax con infiltrado intersticial y micro-

nodular; se inició manejo a base de trimetoprim-sulfametoxazol, aciclovir, antirretrovirales, transfusión de paquete globular, omeprazol y sucralfato; falleció durante las primeras horas de estancia intrahospitalaria. Cultivo *postmortem* positivo para *H. capsulatum*.

Caso 5. Femenino de 16 años de edad con antecedente de tuberculosis pulmonar a los 12 años, curada con antifímicos. Valorada por reumatología por cuadro de cuatro meses de evolución, con fiebre, artralgias e incapacidad para la deambulaci3n. Un día antes de su ingreso presentó fiebre, tos, dolor torácico y disnea; a la exploraci3n física con palidez, eritema malar, ingurgitaci3n yugular, polipneica, con ortopnea, campos pulmonares bien ventilados, hepatomegalia, pulsos filiformes, llenado capilar no visible por la palidez. Ingresó a terapia intensiva pediátrica con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave, iniciándose manejo con ventilaci3n mecánica, cristaloides, coloides y soporte con dobutamina. Hemoglobina de 6.4 g/dL, leucocitos 25 800/mm³, linfocitos 5%, neutrófilos segmentados 59%, neutrófilos en banda 32%, plaquetas 271 000/mm³; tiempos de coagulaci3n TP 86.6%, TPT 49 segundos (testigo 32 segundos); gasometría con acidosis mixta; radiografía de tórax con infiltrado micro y macronodular múltiple generalizado y derrame pleural bilateral (Fig. 3). Se le inició dicloxacilina, amikacina y trimetoprim-sulfametoxazol por neumonía de focos múltiples. Diagnóstico clínico de lupus eritematoso sistémico (LES) por eritema malar, artritis, serositis y linfopenia persistente; laboratorio con Coombs directo negativo, C3 de 99.3 mg/dL y C4 de 20.8 mg/dL (valores normales: 83-177 mg/dL y 15-45 mg/dL respectivamente); persistió febril, con mala evoluci3n y cultivos negativos; se cambiaron antibióticos a las 48 horas con ceftazidima, vancomicina y anfotericina B y se inició manejo con esteroides a dosis de estrés. Evoluci3n ventilatoria t3rpida desarrollando síndrome de escape pulmonar (neumotórax, enfisema subcutáneo y neumomediastino) y acidosis respiratoria. Evo-



Figura 3. Radiografía de tórax del caso 5 con infiltrado micro y macronodular múltiple generalizado y derrame pleural bilateral.

lución desfavorable, presenta oliguria, hipotensión, presión venosa central alta, acidosis respiratoria, bradicardia y posteriormente la muerte. Tiempo de estancia hospitalaria nueve días. Reporte histopatológico de lavado bronquial positivo para hongos, con abundantes bacterias de forma bacilar.

Discusión

La histoplasmosis es una infección común en muchas regiones del mundo, principalmente en el continente americano,^{11,12} pero a pesar de eso los reportes en niños son relativamente pocos.^{1-3,5,7,8,10} Esta infección es considerada de distribución generalizada en nuestro país, pero con una franca concentración en la región sureste y centro,^{3,13,14} de donde proceden todos los pacientes reportados en esta serie (Cuadro 1), e identificándola como una zona endémica, con base en su alta densidad poblacional y en que cuenta con áreas conocidas como favorables para el crecimiento de este hongo (cría de aves de corral en forma intra y peridomiciliaria, cuevas y barrancos con nidos de murciélagos) y factores como la temperatura (22-30° C) y humedad propicios (60-80%), favoreciendo así la infección en humanos por inhalación de esporas al tener contacto con este nicho ecológico en espacios cerra-

dos,^{7,15,16} aunado a lo que sucede en pacientes inmunodeprimidos en donde la presencia de *H. capsulatum* en pequeñas cantidades en espacios abiertos, tanto en zonas rurales como urbanas, constituye el foco de infección más probable.^{14,17}

H. capsulatum parasita en forma intracelular afectando de manera predominante al sistema mononuclear fagocítico y la gravedad de las manifestaciones depende del grado en que los macrófagos permitan la parasitación, asociándose a factores inmunológicos (VIH, cáncer, etc.), ocupacionales (guías turísticos, exploradores, agricultores) y genéticos (HLA-B17 y HLA-B22);^{12,15,18} se caracteriza por presentar lesiones granulomatosas con diferentes formas clínicas que generalmente tienen una evolución benigna en su mayoría (95%),¹ pero pueden desarrollar enfermedad pulmonar moderada o grave,¹² sobre todo en pacientes con inmunodeficiencias, principalmente de tipo celular,^{1,10} alteración de base que se presentó en 4/5 de nuestros pacientes (tres con SIDA y uno con LES), siendo considerada como enfermedad oportunista definitoria en SIDA desde 1987,¹⁹⁻²¹ situación presente en el caso 3, quien debutó con esta infección. En individuos inmunocompetentes, la mayoría se presentan con infección aguda pulmonar, como fue el caso 2 de esta serie, como ya ha sido reportado previamente en niños y adultos,^{1,16} pero puede llegar a presentarse a otros niveles.²² Es más frecuente en el género masculino que en el femenino, en una proporción de 3:1,^{9,13,14} en esta serie todos los casos fueron del género femenino, debido probablemente a que se trata de una unidad hospitalaria de concentración.

Algunos patrones clínicos de histoplasmosis sistémica son comunes como la fiebre (100%), hepatoesplenomegalia (90%), alteraciones hematológicas (80%) y pulmonares (72%), manifestaciones gastrointestinales (68%) y cutáneas (30%), y con menor frecuencia linfadenopatía (18%),^{9,18,19} pero el choque séptico con coagulación intravascular diseminada y falla respiratoria son vistas tanto en pacientes con SIDA como con histoplasmosis grave, teniendo una mortalidad muy alta,^{20,21} situación

que se presentó en la totalidad de los casos de esta serie. Todos los pacientes se presentaron con fiebre y alteraciones hematológicas manifestadas como anemia, trombocitopenia, neutropenia o combinaciones de éstas, incluso con infiltración a médula ósea como en el caso 3, así como afección pulmonar clínica y manifestación radiológica de daño difuso, lo cual se presentó también en todos los casos como diagnóstico inicial de ingreso, manifestándose como imágenes infiltrativas generalizadas de focos y patrones múltiples, esto último reportado en la literatura mayor a 50%, e incluso como una de las causas más frecuentes de broncolitiasis y en donde se obliga a realizar diagnóstico diferencial con otras entidades infecciosas como tuberculosis miliar, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, neumonía por *Pneumocystis carinii* y entidades no infecciosas como lesiones neoplásicas o neumopatías infrecuentes (sarcoïdosis, asbestosis), así mismo una radiografía de tórax normal no excluye el diagnóstico de histoplasmosis;^{11,23-26} en 4/5 se detectó hepatomegalia, y en 1/5 crecimiento ganglionar; de los pacientes con SIDA, uno presentó manifestaciones cutáneas caracterizadas por vesículas hemorrágicas, alteraciones que se presentan en pacientes con esta inmunodeficiencia e histoplasmosis como ha sido reportado previamente en nuestro país en pacien-

tes procedentes de zonas endémicas,^{19,27} además de presentarse con mayor frecuencia en pacientes con SIDA en comparación con pacientes no infectados con el VIH;²⁸ otro de estos pacientes presentó derrame pleural, evento que es poco frecuente en la histoplasmosis,¹⁶ aun en asociación con SIDA, llegando a presentarse en epidemias graves en 5% de los casos;²³ la mayoría de los pacientes presentan alteración de la función hepática,^{16,21} tal como sucedió en 3/5 de nuestros pacientes, manifestada con transaminasemia, alteración de tiempos de coagulación o ambas.

La asociación de LES e histoplasmosis ya ha sido reportada,^{29,30} al igual que uno de los pacientes de esta serie, quien además tenía el antecedente de una tuberculosis pulmonar tratada cuatro años antes, lo cual puede hacer pensar en el modelo experimental propuesto por Durkin y col.³¹ sobre la reactivación de una infección pulmonar crónica por *H. capsulatum* con una inmunosupresión celular secundaria.

El diagnóstico se realiza en forma ideal a través del aislamiento del hongo, pero debe existir la sospecha clínica de etiología micótica, sobre todo en pacientes inmunosuprimidos con datos de síndrome febril e infiltrativo y provenientes de zonas endémi-

Cuadro 1. Características generales de los pacientes

Caso	Edad (años)	Género	Municipio de origen	Diagnóstico principal
1	15	Femenino	Cuernavaca	Neumonía de focos múltiples, VIH/SIDA, histoplasmosis diseminada
2	12	Femenino	Cuernavaca	Neumonía de focos múltiples, neumotórax, histoplasmosis pulmonar, SIRA ^a
3	2	Femenino	Jiutepec	Neumonía, gastroenteritis, VIH/SIDA, histoplasmosis diseminada
4	7	Femenino	Tepoztlán	Neumonía intersticial, VIH/SIDA, histoplasmosis diseminada
5	16	Femenino	Cuernavaca	Neumonía de focos múltiples, SIRA ^a , SEP ^b , lupus eritematoso sistémico, histoplasmosis diseminada

Fuente: Archivo Clínico del Hospital del Niño Morelense
^aSIRA: síndrome de insuficiencia respiratoria aguda
^bSEP: síndrome de escape pulmonar (neumotórax, neumomediastino y enfisema subcutáneo)

cas;^{1,21} los cultivos pueden llegar a ser falsamente negativos hasta en 20-30% de los casos,¹¹ probablemente debido a que *H. capsulatum* es de lento crecimiento, requiriendo de hasta cuatro semanas para su desarrollo; en esta serie se logró aislamiento en tres de los cinco casos. La histopatología permite un rápido diagnóstico pero tiene una sensibilidad menor a 50%, esta técnica permitió la identificación en los otros dos pacientes. En los casos sospechosos de histoplasmosis, la detección de antígeno en la orina (sensibilidad de 92%) y suero (sensibilidad de 86%) es un método de elección para confirmar el diagnóstico en forma rápida,¹¹ pero que no fue desarrollado en los pacientes de esta serie.

La terapia con anfotericina B o anfotericina liposomal para las formas graves de histoplasmosis posibilita una curación rápida cuando el diagnóstico es realizado o sospechado oportunamente.^{3,13} En forma retrospectiva, todos los casos que aquí se presentan tuvieron síndromes clínicos que podrían orientar a la sospecha diagnóstica de histoplasmosis diseminada, lo cual no fue considerado a su ingreso al hospital, lo que condicionó el retardo en el inicio de la terapia específica y aunado al proceso diseminado a diferentes órganos y sistemas no se logró revertir el proceso infeccioso,

a pesar del manejo con anfotericina B en la mayoría de los casos (4/5), provocando una mortalidad mayor a 50% reportada en este tipo de pacientes,^{32,33} sobre todo en los de diagnóstico tardío.

Lo más importante es tener la sospecha de esta enfermedad cuando se presenta en pacientes gravemente enfermos, con entidades de inmunosupresión diagnosticadas previamente, con síndrome infeccioso, afección de vías respiratorias altas y/o bajas y síndrome infiltrativo caracterizado por afección hematológica (anemia, leucopenia, trombocitopenia o combinaciones de éstas) y hepatoesplenomegalia, procedentes de zona endémica con características geográficas de la zona que favorezcan la presencia de cuevas y barrancas como hábitat natural de aves y murciélagos.

Como conclusiones podemos mencionar: la histoplasmosis diseminada se presentó en pacientes pediátricos con antecedentes de deterioro del sistema inmunológico, principalmente de origen celular, con manifestaciones caracterizadas por síndromes: infeccioso, infiltrativo y afección pulmonar, por lo que se debe prestar especial atención en la población en riesgo inmunológico (pacientes con VIH/SIDA) y epidemiológico (zona endémica), y tener presente esta etiología.

SYSTEMIC HISTOPLASMOSIS. REPORT OF FIVE PEDIATRIC CASES

Introduction. Histoplasmosis is one of the most prevalent systemic mycosis in humans. Those younger than 2 years of age, and individuals whose immune systems are compromised, are more likely to develop symptoms.

Case reports. All 5 cases were female. The ages of the patients varied from 30 months to 16 years. Concomitant diseases included HIV infection (3) and lupus erythematosus (1). Clinical symptoms were: fever, cough, respiratory distress and hepatosplenomegaly. All had hematologic disorders, anemia, decreased leukocytes count and decreased platelets. Chest roentgenogram showed multiples infiltrates. All the patients received amphotericin B, and all of them died. The clinical specimens that showed *Histoplasma capsulatum* were bone marrow biopsy and bronchoalveolar lavage.

Conclusions. Systemic histoplasmosis was associated with patients with deteriorated immunologic system. The patients had clinical evidence of infection, respiratory symptoms and pulmonary infiltrates. In immunocompromised patients with signs and symptoms suggestive of histoplasmosis, empiric antifungal therapy is warranted.

Key words. Histoplasmosis, systemic; children; HIV/AIDS.

Referencias

1. Salazar HAC, Martínez PG, Dehesa TR. Histoplasmosis diseminada. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1998; 55: 399-402.
2. Hughes WT. Hematogenous histoplasmosis in the immunocompromised child. *J Pediatr.* 1984; 105: 569-75.
3. González ZI, Vargas YR, Velasco CO, Taylor ML. Histoplasmosis. *Rev Fac Med UNAM.* 1998; 41: 12-5.
4. Kaplan JE, Roselle G, Sepkowitz K. Opportunistic infections in immunodeficient populations. *Emerg Infect Dis.* 1998; 4: 421-2.
5. Schutze GE, Tucker NC, Jacobs RF. Histoplasmosis and perinatal human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J.* 1992; 11: 501.
6. Wheat LJ. Histoplasmosis in Indianapolis. *Clin Infect Dis J.* 1992; 14 Supl 1: S91-9.
7. Leggiadro RJ, Barrett FF, Hughes WT. Disseminated histoplasmosis of infancy. *Pediatr Infect Dis J.* 1988; 7: 799-805.
8. Ramón GG, Peña AR, Ontiveros NP. Histoplasmosis diseminada en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1993; 50: 870-5.
9. Deepe G. *Histoplasma capsulatum*. En: Mandell GL, Bennett JE, editores. *Principles and practice of infectious diseases.* 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2718-33.
10. Quasney MW, Leggiadro RJ. Pleural effusion associated with histoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12: 415-8.
11. Wheat LJ. Current diagnosis of histoplasmosis. *Trends Microbiol.* 2003; 11: 488-94.
12. Zúñiga RJ, Hernández MB, Rodríguez RT, Granados J. Inmunogenética de la histoplasmosis. *Rev Inst Nal Enf Respir Mex.* 1998; 11: 226-8.
13. Vázquez TO, Campos RT, Martínez Bl. Histoplasmosis. Abordaje terapéutico. *Acta Pediatr Mex.* 2004; 25: 349-53.
14. Vaca MMA, Martínez RMA, Flores EJJ. Histoplasmosis en México, aspectos históricos y epidemiológicos. *Rev Inst Nal Enf Respir Mex.* 1998; 11: 208-15.
15. Taylor ML, Morales QA, Chávez CCR, García TD, Montaña OG, Pedroza SM. Actualidades inmunológicas y moleculares sobre la epidemiología de la histoplasmosis en Morelos, México. *Gac Med Mex.* 2000; 135: 441-8.
16. Weinberg M, Weeks J, Lance PS, Traeger M, Wiersma S, Phan Q, et al. Severe histoplasmosis in travellers to Nicaragua. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9: 1322-5.
17. Diamond RD. The growing problem of mycoses in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis.* 1991; 13: 480-6.
18. Mateo BT, Peña AR, Cashat CM, Santos PJJ. Histoplasmosis diseminada en niños inmunocomprometidos. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1996; 53: 623-7.
19. Orozco TR, Reyes E. Histoplasmosis cutánea en nueve pacientes con SIDA. *Rev Inv Clin.* 1998; 50: 525-8.
20. LeMonte AM, Washum KE, Smedema ML, Schnizlein-Bick C, Kohler SM, Wheat LJ. Amphotericin B combined with itraconazole or fluconazole for treatment of histoplasmosis. *J Infect Dis.* 2000; 182: 545-50.
21. Casanova CLI, Ruiz OI. *Histoplasma capsulatum* en sangre periférica de pacientes con SIDA. Informe de cuatro casos con elevación de deshidrogenasa láctica. *Rev Invest Clin.* 1993; 45: 67-70.
22. Levi GC, Pozzi CM, Hirschheimer SMDS, Chahade WH, Gomes HR, Granato C. Histoplasmosis do sistema nervosa central como unica manifestação da doença em pacientes imunocompetentes. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003; 61: 859-63.
23. Cohen M, Sahn SA. Resolution of pleural effusions. *Chest.* 2001; 119: 1547-62.
24. Hodgson N, Incelet R. Acute airway obstruction secondary to bilateral broncholithiasis. *Chest.* 2000; 117: 1205-7.
25. Carrada BT. Histoplasmosis diseminada en dos pacientes infectados con el VIH. *Med Int Mex.* 2005; 21: 84-9.
26. De José GMI, Orio HM, Bilbao GA, García RJ, Baquero AF. Histoplasmosis diseminada. *Ann Pediatr.* 2005; 63: 249-52.
27. Reyes M, Arenas LR, Pichardo P, Vick R, Torres A, Zaccarias R. Histoplasmosis cutánea y SIDA. *Gac Med Mex.* 2003; 139: 270-5.
28. Tobon AM, Agudelo CA, Rosero DS, Ochoa JE, de Bedout C, Zuluaga A, et al. 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.
29. Sullivan AA, Benson SM, Ewart AH, Hogan PG, Whitby RM, Boyle RS. Cerebral histoplasmosis in an Australian patient with systemic lupus erythematosus. *Med J Aust.* 1998; 169: 201-2.
30. McKinsey DS, Kauffman CA, Pappas PG. Fluconazole therapy for histoplasmosis. *Clin Infect Dis.* 1996; 23: 996-1001.
31. Durkin M, Kohler S, Schnizlein-Bick C, LeMonte A, Connolly P, Goldberg J, et al. Chronic infection and reactivation in a pulmonary challenge model of histoplasmosis. *J Infect Dis.* 2001; 183: 1822-4.
32. Wheat LJ. Histoplasmosis: recognition and treatment. *Clin Infect Dis.* 1994; 19 Supl 1: 519-27.
33. Fosson AR, Wheeler WE. Short-term amphotericin B treatment of severe childhood histoplasmosis. *J Pediatr.* 1975; 86: 32-6.