

Trabajos Originales

La histoplasmosis en el adulto

Bases para su diagnóstico

Angela M. Tobón, Liliana Franco, Ana L. Correa, Fernando Bedoya, Jorge Ortega,
Mónica Soto, Myrtha Arango, Olga L. Valencia, Angela Restrepo

Objetivo: mostrar las diferencias existentes entre los pacientes con histoplasmosis aguda, diseminada y crónica, los cuadros clínicos y radiológicos, y la efectividad de los estudios micológicos utilizados para su diagnóstico.

Método: se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo hecho en el período de 1987 a 1996, en el cual se analizaron las historias clínicas de 49 pacientes con histoplasmosis, diagnosticada con base en pruebas micológicas. Se encontraron 19 pacientes con la forma aguda, 18 con la diseminada y 12 con la pulmonar crónica. Para encontrar datos que permitieran un diagnóstico diferencial, los cuadros clínicos fueron comparados con los presentados por pacientes que sufrían enfermedades diferentes a la histoplasmosis pero cuyos signos y síntomas eran similares.

Resultados: en 94% de los

pacientes con la forma aguda no existían antecedentes de enfermedad previa pero sí factores epidemiológicos predisponentes. En 63% el cuadro consistió en fiebre, tos, alteraciones patológicas en las radiografías de tórax; en 95% las serologías fueron reactivas pero no se logró el aislamiento del hongo.

La forma diseminada del paciente

inmunocomprometido (principalmente VIH-SIDA), se caracterizó por fiebre, compromiso del sistema reticuloendotelial y lesiones de piel y mucosas.

Radiológicamente el tórax fue normal en 59%, las serologías reactivas en 44% y el hongo se aisló en 93% de los casos.

La forma pulmonar crónica se presentó en pacientes de edad avanzada con enfermedad pulmonar de base, y se caracterizó por fiebre, tos y expectoración; se presentaron infiltrados con cavitación en 50%, serología reactiva en 83% y el aislamiento del hongo de las secreciones respiratorias fue posible en 67% de los casos.

Discusión: los hallazgos concuerdan con otros ya publicados. Sin embargo, con base en ellos se han elaborado algoritmos diagnósticos que facilitan la labor del médico.

Introducción

Las manifestaciones clínicas de la histoplasmosis son extremadamente variables y por ello suele confundirse

con otras patologías de origen microbiano y neoplásico (1). A pesar de que la entidad es reconocida con regularidad en Colombia, muchos pacientes son diagnosticados tardíamente (2).

La infección por *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* se adquiere por vía aérea, al inhalar las esporas infectantes; gracias a su pequeño tamaño, éstas llegan hasta los alvéolos, donde se transforman en levaduras y dan así comienzo al proceso infeccioso (1). La infección primaria aguda no suele acompañarse de síntomas; su intensidad y duración dependen tanto del tamaño del inóculo infectante, como del estado inmune del hospedero. En presencia de un inóculo pequeño, la gran mayoría de los individuos inmunocompetentes desarrollan una infección asintomática que cursa como un síndrome subclínico; sólo 10% de los expuestos desarrollan enfermedad manifiesta (3). Estos pacientes presentan, en

Dra. Angela María Tobón: Internista; Liliana Franco: Microbióloga; Dra. Ana Lucía Correa: Infectóloga; Olga Lucía Valencia: Bacterióloga; Myrtha Arango: Ph. Sc; Angela Restrepo: PHD. Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB); Dres. Fernando Bedoya, Jorge Ortega: Neumólogos, Hospital La María; Dra. Mónica Soto: Intersida. Medellín.

su mayoría, enfermedad pulmonar con fiebre, tos, fatiga y dolor torácico, que desaparecen gradualmente sin requerir tratamiento. Las radiografías de tórax suelen mostrar un infiltrado neumónico, acompañado, en algunos casos, de hipertrofia de los ganglios linfáticos mediastinales (4). No ocurre lo mismo luego de la exposición a un inóculo masivo de *H. capsulatum* var. *capsulatum*, ya que en la mayoría de los casos se desarrolla una infección sintomática con compromiso pulmonar severo y enfermedad diseminada; menos frecuentemente, ocurren complicaciones tales como síndromes compresivos de vía aérea y esófago por crecimiento ganglionar mediastinal (5), así como reacciones inmunológicas con pericarditis (10%), artritis y eritema nudoso (10%) (6,7).

En pacientes con defectos estructurales pulmonares, en especial los fumadores con enfisema, suele presentarse la forma crónica de la histoplasmosis. Los síntomas que son similares a los de la tuberculosis postprimaria son tos productiva, diaforesis nocturna, pérdida de peso, fatiga e infiltrados reticulonodulares apicales que pueden llegar a la cavitación (8). Sin tratamiento, la enfermedad es progresiva, se forman nuevas cavidades y el daño se extiende a diferentes áreas del pulmón. En pacientes debilitados, la enfermedad puede diseminarse (9, 10).

La histoplasmosis diseminada es la más severa de las presentaciones de esta micosis; ocurre principalmente en pacientes inmunocomprometidos, incapaces de controlar la fungemia que ocurre luego de la infección aguda (11). Sin embargo, puede presentarse tam-

bién en individuos sin una condición predisponente conocida. En personas con defectos de la inmunidad celular, la infección es progresiva y a menudo fatal. Su espectro clínico va desde la forma aguda rápidamente fatal, hasta la forma crónica, intermitente, que puede cursar por años antes de llegar al diagnóstico etiológico (12). En la forma aguda, el paciente presenta fiebre, anorexia, pérdida de peso y malestar, síntomas que se acompañan de hepatomegalia, lesiones de piel y mucosas, meningitis e insuficiencia suprarrenal. El laboratorio puede evidenciar pancitopenia y elevación de las pruebas hepáticas (13). La radiografía de tórax es normal en la tercera parte de los pacientes o muestra, en los restantes, infiltrados miliares, focales, con o sin adenopatías mediastinales (14). En personas con defectos de la inmunidad celular, la infección es progresiva y conlleva altas tasas de mortalidad (83 a 93%), a menos que se instaure un tratamiento específico (10).

El presente estudio comprende tres aspectos: 1) Análisis del cuadro clínico y radiológico, así como de los métodos de laboratorio utilizados para llegar al diagnóstico de las varias formas clínicas de histoplasmosis. 2) Comparación de los cuadros clínicos y radiológicos de pacientes con histoplasmosis y otras patologías consideradas en el diagnóstico diferencial debido a su similitud. 3) Diseño de algoritmos que pudieran ser de utilidad para el diagnóstico oportuno de las diferentes presentaciones clínicas de la histoplasmosis.

Material y método

Desde 1987 a 1996 se buscaron en los archivos de la Corpora-

ción para Investigaciones Biológicas (CIB), las historias clínicas de 49 pacientes con histoplasmosis comprobada por pruebas micológicas y cuyo tratamiento hubiese sido realizado en la institución. Se analizaron los datos demográficos, los antecedentes epidemiológicos, los signos y síntomas al momento del diagnóstico y la eficacia de los exámenes micológicos practicados. Se estudiaron, además, los hallazgos de las radiografías del tórax.

Se agruparon los pacientes de acuerdo con la clasificación de Goodwin y Des Prez (1978) (3). Resultaron así 19 con la forma pulmonar aguda (epidémica) del hospedero normal y 30 con la forma oportunista del hospedero anormal; en el último grupo se encontraron 18 enfermos con la forma diseminada y 12 con la forma pulmonar crónica.

Las pruebas utilizadas para el diagnóstico micológico fueron directos y cultivos de diversas muestras clínicas (esputos, lavado broncoalveolar, sangre, médula ósea, biopsias y aspirado de ganglio linfático, orina, exudado de lesiones de piel y mucosas) y estudios inmunológicos.

Examen directo

Los extendidos de las muestras fueron teñidos con Giemsa para demostrar la presencia de *H. capsulatum* var. *capsulatum*, prueba que tiene sensibilidad variable de acuerdo con las formas clínicas; 9% para la aguda, 43% para la diseminada y 17% para la pulmonar crónica (1, 8, 14, 15).

Cultivos

Todas las muestras fueron sembradas en cuatro cajas de Petri con dos medios sólidos, agar glucosado de Sabouraud y

Resultados

De 49 pacientes estudiados, 19 presentaban la forma pulmonar aguda (epidémica) del hospedero normal y los 30 restantes, la forma oportunista del hospedero anormal. De estos últimos, 18 presentaban alteraciones del estado inmune y exhibían la forma diseminada; 16 de ellos eran VIH+ o tenían SIDA y los dos restantes, antecedentes de alcoholismo y desnutrición.

La forma pulmonar crónica, presente en los 12 pacientes restantes, se encontró en cinco pacientes con antecedente de tuberculosis, en dos con EPOC y en dos con asma crónica. En los tres pacientes restantes no se halló alteración de base (Tabla 1).

Hubo 38 pacientes (77.5%) de sexo masculino y 11 (22.4%) del femenino (Tabla 2). La edad promedio para la forma pulmonar crónica fue de 41.5 años; la forma aguda se presentó en pacientes con edad promedio de 28 años y la forma diseminada, en una de 35 años (Tabla 2).

El antecedente de una actividad relacionada con la creación de aerosoles infectantes, como trabajar en agricultura o en demolición, se encontró en 18 de los 19 pacientes con histoplasmosis aguda (94%), en ocho de los 12 con la forma crónica, y en cinco de los 18 con la forma diseminada. El tiempo de evolución de la sintomatología antes del diagnóstico fue de seis semanas para la forma aguda, de 16 semanas para la diseminada, y mayor de 20 meses para la forma crónica. Al momento de la primera consulta, todos los pacientes presentaron en común ciertos signos y síntomas, entre los que se destacan: fiebre, tos, expecto-

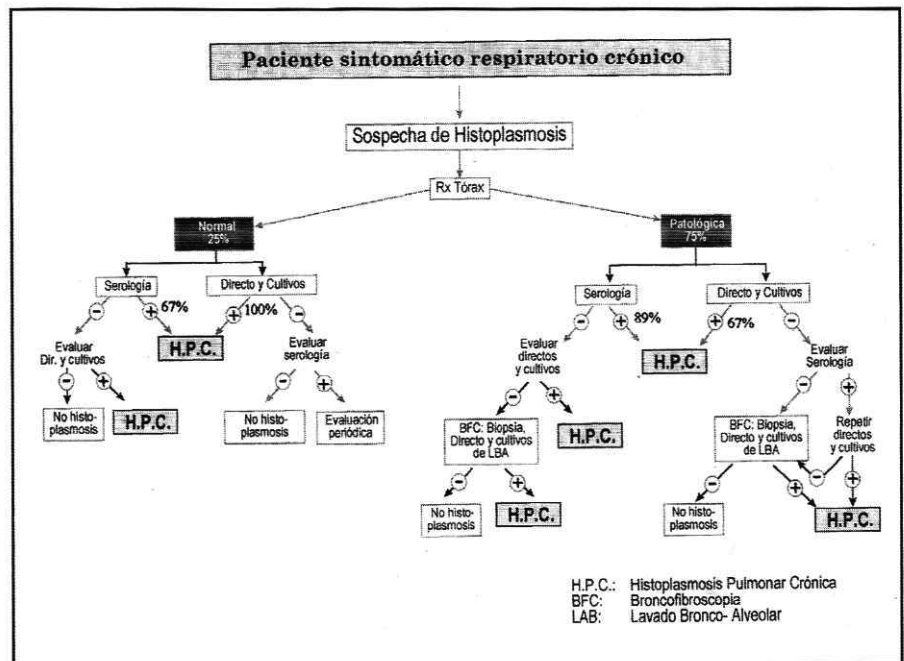


Figura 3. Paciente sintomático respiratorio crónico.

Condición de base	Forma clínica		
	A	D	Pc
Tuberculosis	0	0	5
EPOC	0	0	2
Asma	0	0	2
Infección VIH-SIDA	0	16	0
Alcoholismo y desnutrición	0	2	0
Sin alteración	19	0	3
Total	19	18	12

A = Aguda
D = Diseminada
Pc = Pulmonar crónica

Tabla 1. Condición de base en 49 pacientes con histoplasmosis.

Forma clínica promedio	Edad (años)	Rango (años)	Sexo (Nº y %)	
			M	F
Aguda (n 19)	28.1	15-62	12	7
Diseminada				
VIH + (n 16)	33	24-59	16	0
VIH - (n 2)	45	28-62	2	0
Pulmonar crónica (n 12)	41.5	25-62	8	4
Total			38 (77.5)	11 (22.5)

Tabla 2. Edad y sexo de 49 pacientes con histoplasmosis

Histoplasmosis en el adulto

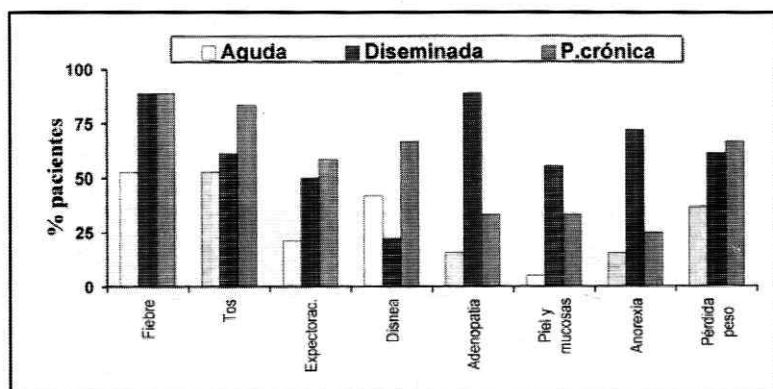


Figura 4. Signos y síntomas comunes a las tres formas de histoplasmosis al momento del diagnóstico.

Signos y síntomas	Frecuencia (%) de alteración		
	A (n 19)	D (n 18)	Pc (n 12)
Crépitos	16		50
Dolor pleurítico	21		17
Hemoptisis y/o expectoración hemoptóica.	5		17
Disfonía			25
Eritema nudoso	5		
Mialgias		16	
Síndrome gripal	16		
Cefalea		16	
Lesión piel		56	
Hepatomegalia		17	
Diarrea		17	
Desnutrición		17	
Odinofagia		17	
Ascitis		5	

A = aguda D = disminuida Pc = pulmonar crónica

Tabla 3. Signos y síntomas particulares de la histoplasmosis al momento del diagnóstico.

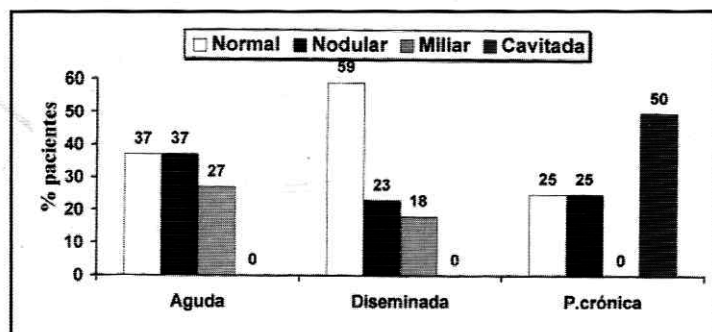


Figura 5. Hallazgos radiológicos pulmonares en las tres formas clínicas de histoplasmosis, primera consulta.

toración, adenopatías y pérdida de peso (Figura 4). Sin embargo, se anotaron diferencias importantes en cuanto a la frecuencia de algunos de ellos como las

adenopatías, encontradas en 89% de los pacientes con la forma diseminada, y sólo en 16% de la forma aguda. También se encontraron diferencias en la frecuen-

cia de las lesiones de piel y mucosas, 56% en la forma diseminada, 16% en la aguda, y 33% en la forma pulmonar crónica. La presencia de anorexia fue notable en la forma diseminada, 72%, pero sólo 16% en la forma aguda (Figura 4).

Por otra parte, se encontraron signos y síntomas particulares a cada una de las tres formas de histoplasmosis, como puede verse en la Tabla 3.

Se evidenció alteración pulmonar en las radiografías en más de la mitad de los casos (28 de 48), pero se anotaron diferencias de acuerdo con el grupo (Figura 5). En la forma aguda, la presentación fue nodular en 37% y miliar en 27% de los casos. En 59% de los pacientes con la forma diseminada no se observaron anomalías radiológicas; cuando éstas se presentaron, correspondieron a infiltrados nodulares (23.5%) y miliars (18%). En 50% de los pacientes con la forma pulmonar crónica, predominó el cuadro cavitario, seguido en frecuencia por el infiltrado nodular (25%).

En el diagnóstico micológico (Figura 6), la visualización del hongo en las varias muestras clínicas fue posible en 90% de los pacientes con la forma diseminada, y en 37% de la forma crónica. El examen directo fue siempre negativo en las formas agudas.

El aislamiento del hongo en cultivo no fue logrado en ninguno de los casos de la forma aguda pero sí en casi todos los pacientes (93%) con la forma diseminada e igualmente, en más de la mitad (67%) de los pacientes con la forma crónica.

Globalmente, las pruebas serológicas fueron reactivas en

65%. El más alto porcentaje de reactividad se observó en las formas agudas, en las cuales la FC reconoció anticuerpos en 95% y la ID en 68% de los pacientes. En orden de frecuencia, siguió la pulmonar crónica con FC reactiva en 83% e ID en 58%. En la diseminada, este porcentaje fue menor, 44%, tanto en la FC como en la ID (Figura 6).

Al comparar los signos y síntomas de los pacientes con entidades diferentes a la histoplasmosis, sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ciertos parámetros. Así, se anotó mayor frecuencia de fiebre en la histoplasmosis diseminada y en la pulmonar crónica que en los pacientes con las otras entidades clínicamente similares. Por otra parte, la presencia de tos y de crépitos, fue más frecuente en la infección respiratoria bacteriana que en la histoplasmosis. La anorexia fue un síntoma más común en pacientes con tuberculosis, que con histoplasmosis pulmonar crónica. Al comparar el aspecto radiológico, sólo se anotó que la radiología de tórax fue normal en mayor número de pacientes con histoplasmosis diseminada, que en el grupo control.

Discusión

En el establecimiento del diagnóstico de infección por *H. capsulatum* var. *capsulatum*, la sospecha clínica es muy importante; y está fundamentada en el tipo de paciente, sus patologías previas o de base y el riesgo ocupacional o ambiental de exposición al hongo.

En nuestra serie encontramos 19 personas sanas que desarrollaron histoplasmosis aguda, 18

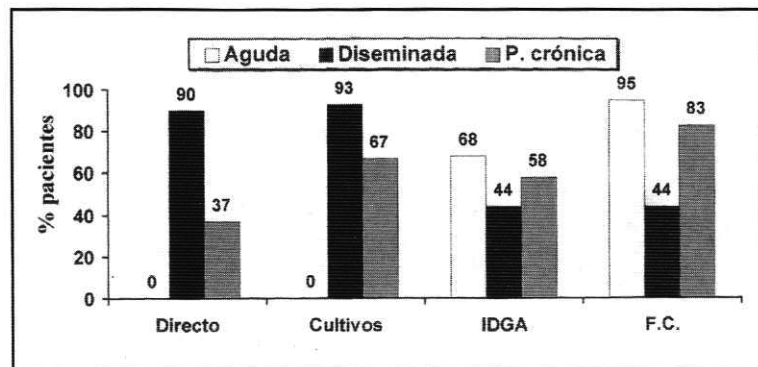


Figura 6. Diagnóstico micológico de la histoplasmosis, primera consulta.

(95%) tuvieron antecedente epidemiológico consistente en la creación de aerosoles infectantes, hecho que es fundamental para la sospecha diagnóstica (3). Su cuadro clínico fue el de un síndrome constitucional, febril, tal como ha sido descrito (21); aunque con menor frecuencia, también se anotó dolor pleurítico (21%), síntoma encontrado por otros autores en dos terceras partes de los pacientes (3).

En la forma aguda, las anomalías radiológicas correspondieron a las informadas por otros autores (1), pero en esta serie se anotó una mayor frecuencia de formas miliares (26%) reportadas como poco frecuentes y que sugieren exposición a un inóculo masivo (22, 23).

En los casos agudos, la observación y el aislamiento del hongo de secreciones respiratorias han sido considerado infrecuentes (3); por el contrario la alta reactividad (95%) de las pruebas serológicas confirma su importancia en el establecimiento del diagnóstico de pacientes inmunocompetentes (24).

La forma diseminada de la histoplasmosis era rara antes de 1980; sin embargo, ella ocurre ahora en 9 a 30% de los pacientes

VIH+ y con SIDA, explicándose la variación por el área endémica de residencia (25). Esta forma se asocia, además, con ciertas condiciones terapéuticas que producen defectos en la inmunidad celular como son el empleo de citotóxicos, corticoesteroides e inmunosupresores (11). Ocasionalmente se puede encontrar también en estados menos severos de inmunodeficiencia como son los causados por desnutrición y alcoholismo, como se observó en dos pacientes de nuestra serie. Esta forma, inclusive se puede desarrollar en pacientes en los que no se encuentra factor predisponente (14).

De nuestros pacientes con histoplasmosis y SIDA, al igual que los informados en el Hospital Muñiz de Buenos Aires, Argentina (26), 56% fueron menores de 30 años; sin embargo, a diferencia de este grupo, los nuestros pertenecían todos al sexo masculino.

La baja relación con una exposición ambiental previa (27%) sugiere que en la mayoría de los casos, la histoplasmosis diseminada ocurre, probablemente, por reactivación de un foco latente (27). El cuadro febril característico de la forma diseminada se acompañó de adenopatías en un alto

porcentaje (89%) de nuestros pacientes, hallazgo que se correlaciona con lo ya informado (25). Sin embargo, en esta serie, la presencia de lesiones de piel y, mucosas en más de la mitad de los pacientes (56%) fue superior a lo informado (10%) en la literatura (28). La presencia de este tipo de lesiones facilita la visualización y cultivo del hongo a partir de las correspondientes secreciones, 90 y 93%, respectivamente; lo cual indica su efectividad en el establecimiento del diagnóstico. Por el contrario en los especímenes respiratorios, la frecuencia de aislamientos en la forma diseminada fue más baja (17%) de lo informado en otros trabajos (50 a 75%) (14, 25,27).

No se detectaron anomalías radiológicas en la mitad de los pacientes con histoplasmosis diseminada (29), lo cual está de acuerdo con lo publicado (59%) (28). Como anomalías, encontramos los infiltrados nodulares (23%) y miliares (17.6%), estos últimos con frecuencia inferior a lo informado (35%) (29).

La forma pulmonar crónica, menos frecuente, se manifestó con fiebre y síntomas respiratorios en 83% de los pacientes. El *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* actuó como agente oportunista en nueve de los 12 pacientes (72%), los cuales presentaban condiciones de base reconocidas (EPOC, asma). Su aislamiento de secreciones respiratorias se dio en 67% de los casos y las pruebas serológicas apoyaron el diagnóstico en 83% de ellos. En 50% de nuestros pacientes, las radiografías de tórax mostraron un proceso infiltrativo apical con cavitación,

patología ésta que guarda gran similitud con la tuberculosis de reactivación (8).

Al comparar las distintas presentaciones clínicas de la histoplasmosis con aquellas de los pacientes con patologías que se prestan a un diagnóstico diferencial, no se encontraron diferencias importantes que permitieran, por ellas mismas, establecer el diagnóstico. Estos datos destacan no solamente la importancia de antecedentes epidemiológicos en algunos casos, si no también y en forma definitiva, el valor de las pruebas micológicas con las cuales se llega a una definición del caso. Como para ordenar tales pruebas se requiere un alto índice de sospecha clínica, sería deseable que el médico tuviera un conocimiento más amplio de las manifestaciones de la histoplasmosis.

Sería importante también realizar un estudio prospectivo para validar los algoritmos; en el presente trabajo, este objetivo no fue logrado debido a la carencia de pacientes con patologías diferentes a la histoplasmosis en quienes se hubiese realizado en forma sistemática, las varias pruebas micológicas.

Summary

Objective: to show the differences existing among patients with acute, disseminated and chronic pulmonary histoplasmosis, and to illustrate the corresponding clinical and radiographic presentations as well as the effectivity of the mycological studies employed for diagnosis.

Methods: during the period 1987 through 1996, we studied retrospectively the records of 49

patients with mycologically proven histoplasmosis. We found 19 patients with the acute form, 18 with disseminated and 12 with the chronic pulmonary forms of the disease. In order to determine whether or not a diagnosis of histoplasmosis could be established on the basis of the clinical manifestations, we also studied patients with diseases that could be included in the differential diagnosis, such as chronic pulmonary tuberculosis, community-acquired pneumonia, lymphoma and neoplastic processes.

Results: in 94% of the patients with the acute form, no other diseases were present but previous exposure to contaminated aerosols was demonstrated in all. In 63% of these patients, the clinical presentation consisted of fever, cough and radiological alterations of the lungs. Most of the patients (95%) had circulating antibodies against *H. capsulatum* var. *Capsulatum* but the fungus was not seen nor isolated from various clinical specimens.

The disseminated form was diagnosed in immunosuppressed patients, especially in the HIV-AIDS group. The disease was characterized by fever, involvement of the reticulo-endothelial system and lesions of the skin and mucous membranes. Radiologically, the lungs were considered normal in 50% of the cases. Serological tests were reactive in 44% but the fungus was isolated in almost all the cases (93%).

The chronic pulmonary form was observed in elderly patients who had previous lung damage. The entity was characterized by fever and productive cough. In half of the patients, the radiolo-

gical examination revealed infiltrates with cavitation; *H. capsulatum* var. *Capsulatum* was isolated from respiratory secretions in 67% of the patients and the serological tests showed antibodies in a larger proportion (83%) of cases.

Comments: these findings are in agreement with those reported previously for histoplasmosis; however, they served to prepare diagnostic algorithms that would prove useful to the physician in the diagnosis of this protozoan mycosis.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a la compañía Janssen Farmacéutica por su auspicio en la adecuada atención y en el tratamiento de los pacientes que conforman el presente grupo de estudio.

Referencias

1. **Wheat JL.** Histoplasmosis: recognition and treatment. *Clin Infect Dis* 1994; **19**: S19- S27.
2. **Múnera MI, Echevarría E.** Histoplasmosis: correlación clínico-radiológica. *Medicina UPB*, 1990; **9**: 143-148.
3. **Goodwin RA, Loyd JE, Des Prez RM.** Histoplasmosis in normal hosts. *Medicine* 1981; **60**: 231-266.
4. **Gurney JW, Conces DJ.** Pulmonary histoplasmosis. *Radiology* 1996; **199**: 297-306.
5. **Alarcón GL.** Clinical problems in cardiopulmonary disease: Histoplasmosis with symptomatic lymphadenopathy. *Chest* 1980; **77**: 213-215.
6. **Wheat LJ, Stein L, Corya BC, et al.** Pericarditis as a manifestation of histoplasmosis during two large urban outbreaks. *Medicine* 1983; **62**: 110-119.
7. **Rosenthal J, Brandt KD, Wheat LJ, Slama TG.** Rheumatologic manifestations of histoplasmosis in the recent Indianapolis epidemic. *Arthr Rheum* 1983; **26**: 1065-1070.
8. **Wheat LJ, Wass J, Norton J, Kohler RB, French MLV.** Cavitory histoplasmosis occurring during two large urban outbreaks: analysis of clinical, epidemiologic, roentgenographic, and laboratory features. *Medicine* 1984; **63**: 201-209.
9. **Goodwin RA, Owens FT, Snell JD, et al.** Chronic pulmonary histoplasmosis. *Medicine* 1976; **55**: 413-452.
10. **Furcolow ML, Doto IL, Tosh FE, Lynch HS.** Course and prognosis of untreated histoplasmosis. *Jama* 1961; **177**: 292-296.
11. **Wheat LJ, Slama IG, Norton JA, et al.** Risk factors for disseminated or fatal histoplasmosis: analysis of a large urban outbreak. *Ann Intern Med* 1982; **96**: 159-163.
12. **Goodwin RA, Shapiro JL, Thurman GH, Thurman SS, Des Prez RM.** Disseminated histoplasmosis clinical and pathologic correlations. *Medicine* 1980; **59**: 1-33.
13. **Sarosi GA, Voth DW, Dahl BA, Doto JL, Tosh FE.** Disseminated histoplasmosis: results of long term follow-up. A Center for Disease Control cooperative mycoses study. *Ann Intern Med* 1971; **75**: 511-516.
14. **Sathapatayavongs B, Batteiger BE, Wheat L J, Slama TG, Wass JL.** Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis during two large urban outbreaks. *Medicine* 1983; **62**: 263-270.
15. **Wheat, J.** Histoplasmosis in the Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Current Topics in Med Mycol* 1996, **7**: 7-18.
16. **Campbell MC, Stewart JL.** The Medical Mycology Handbook. Wiley Med J Wiley and Sons, New York 1980; 87-92.
17. **Palmer DF, Kaufman L, Kaplan W, Caballero J.** Macro- immunodiffusion test for Histoplasmosis. In: Balows A., ed. Serodiagnosis of mycotic diseases. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 1977: 19-27.
18. **Palmer DF, Kaufman L, Kaplan W, Caballero J.** The Complement Fixation Test. In: Balows A., ed. Serodiagnosis of mycotic diseases. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas; 1977: 155-178.
19. Pan American Sanitary Bureau, 1977. Coordinating Committee for the Mycoses. Subcommittee on diagnostic procedures. Manual of standardized sérodiagnostic procedures for systemic mycoses Part I. Agar Immunodiffusion test. Washington. DC. 363-381.
20. Pan American Sanitary Bureau. 1977. Coordinating Committee for the Mycoses. Subcommittee of diagnostic procedures. Manual of standardized sérodiagnostic procedures for systemic mycoses. Part II. The complement fixation test. Washington, DC. 135-140.
21. **Wheat LJ, Slama TG, Eitzen HE, Kohler RB, French MLV, Biesecker JL.** A large urban outbreak of histoplasmosis: clinical features. *Ann Intern Med* 1981; **94**: 331-337.
22. **Rubin H, Furcolow ML, Yates JL, Brasher CA.** The course and prognosis of histoplasmosis. *Am J Med* 1959; **27**: 278-288.
23. **Christoforidis AJ.** Radiologic manifestations of histoplasmosis. *Am J Radiol* 1970; **109**: 478-490.
24. **Buechner, AA, Seabury JH, Campbell CC, George LK, Kaufman L.** The diagnosis of pulmonary mycosis. Report of the Committee on Fungus Diseases and Subcommittee on Criteria for Clinical Diagnosis. Am Coll Chest Physicians. *Chest* 1973; **63**: 259-270.
25. **Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Backer RL, et al.** Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment. Review of the literature. *Medicine* 1990; **69**: 361-374.
26. **Negróni R, Robles AM, Arechavala A, y Taborda A.** Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA, su evolución y tratamiento. *Rev Argent Micol* 1991; **14**: 5-12.
27. **Wheat LJ.** Histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Current Topics Med Mycol* 1996; **7**: 7-18.
28. **Cohen PR, Bank DE, Silvers DN, Grossman ME.** Cutaneous lesions of disseminated histoplasmosis in human immunodeficiency virus infected patients. *J Amer Acad Dermatol* 1990; **23**: 422-428.
29. **Conces DJ Jr, Stockberger SM, Tarver RD, Wheat LJ.** Disseminated histoplasmosis in AIDS: findings on chest radiographs. *Am J Radiol* 1993; **160**: 15-19.