

PRESENTACION DE CASOS

HISTOPLASMOSIS

EXPERIENCIA DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS, BOGOTA, 1954-1986

ALVARO A. REYES S.*, FERNANDO SIERRA A.**, ALFONSO RODRIGUEZ C.**, JAIME SARAVIA G.***

Se estudiaron 7 casos de histoplasmosis, 3 en hombres y 4 en mujeres, con edades promedio de 31,5 años (rango entre 11 y 50 años), cuatro de los cuales provenían de áreas rurales (55,5%).

En dos pacientes asintomáticos el diagnóstico se hizo casualmente por la realización de radiografías de tórax de rutina y se comprobó posteriormente con el material resecado quirúrgicamente. No requirieron tratamiento farmacológico específico.

Entre los pacientes sintomáticos las manifestaciones clínicas variaron entre cuadros leves, moderadas y severas. Un paciente presentó úlcera en la lengua como única manifestación y el tratamiento requerido fue la extirpación total de la lesión.

Dos pacientes manifestaron formas moderadas de la enfermedad por meningitis crónicas diagnosticadas por pruebas serológicas y de fijación del complemento. Sus manifestaciones fueron principalmente alteraciones de conducta, comportamiento inapropiado, deterioro intelectual, episodios psicóticos, anisocoria y alteraciones de la marcha. En una paciente se realizó tratamiento con anfotericina B sin éxito y la otra falleció después de derivación ventrículo-atrial efectuada en otra institución, la cual probablemente diseminó la enfermedad.

Dos pacientes manifestaron formas severas de la enfermedad por histoplasmosis generalizada. Uno de ellos falleció y el otro presentó ascitis.

Se hace revisión del tema incluyendo aspectos históricos, epidemiológicos, patológicos, clínicos y de diagnóstico.

INTRODUCCION

La histoplasmosis es una enfermedad micótica de origen respiratorio causada por el *Histoplasma capsulatum*, que se difunde por los vasos linfáticos pulmonares y la sangre hacia los vasos mediastinales, el bazo, el hígado, las glándulas suprarrenales, el tubo digestivo, el riñón y otros órganos. (1-6)

Actualmente se acepta que la enfermedad es de presentación universal en las áreas endémicas en las que pruebas positivas de histoplasmina y la presencia de complejos parenquimatosos y ganglionares calcificados son considerados estigmas de la enfermedad. (2-5)

La histoplasmosis tiene un amplio espectro de

* Residente de tercer año de Medicina Interna. Becario Universidad Nacional

** Residentes de tercer año de Medicina Interna.

*** Jefe Sección de Patología Infecciosa, Profesor Asociado Departamento de Medicina Interna.

manifestaciones clínicas que varían desde formas benignas asintomáticas, hasta infecciones masivas que llevan al paciente a la muerte. Sin embargo, no es frecuente que la infección produzca enfermedad seria o fatal. (6)

En el presente trabajo se informan los siete casos de histoplasmosis vistos en las secciones de Patología Infecciosa y Neurología del Departamento de Medicina Interna y del Departamento de Patología del Hospital San Juan de Dios de Bogotá.

MATERIALES Y METODOS

Se revisaron los 14.000 protocolos de autopsia del archivo del Departamento de Patología y las 75.000 historias clínicas de la Sección de Archivo e Información del Departamento de Estadística del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, del período comprendido entre el 1o. de enero de 1954 y el 31 de diciembre de 1986.

Se seleccionaron los 7 casos de histoplasmosis encontrados.

Debido a las características especiales de cada caso se decidió hacer una presentación corta de cada uno haciendo énfasis en las características clínicas y de laboratorio. En los casos autopsiados se describen los hallazgos macroscópicos y microscópicos sobresalientes.

RESULTADOS

Se revisaron aproximadamente un total de 7.500 fichas clínicas y 1.400 protocolos de autopsia encontrándose un total de 7 casos de histoplasmosis atendidos en el HSJD desde 1954, los cuales se reseñan a continuación:

CASO 1. Hombre de 45 años procedente del área rural de Somondoco (Boyacá), agricultor, remitido del servicio de cirugía por presentar ascitis de origen desconocido. Como datos positivos al examen físico únicamente se anotó la presencia de ascitis y el estado de deficiencia nutricional del paciente. El laboratorio mostró anemia leve con eosinofilia. La química sanguínea fue normal. La prueba de histoplasmina realizada con 5 unidades fue positiva 10x10 milímetros. La biopsia hepática demostró degeneración grasa sin

cirrosis. La laparoscopia fue normal. La radiografía de tórax mostró calcificaciones cicatriciales en ambos campos pulmonares. Se instauró recuperación nutricional con buena respuesta. No se realizó tratamiento específico.

CASO 2. Hombre de 50 años procedente del área rural de Guayabal del Peñón (Cundinamarca), quien consultó por presentar lesión papular en lengua que creció progresivamente hasta convertirse en un nódulo que se ulceró. No relataba otra sintomatología. Aparte de la úlcera, el resto del examen físico estaba dentro de los límites normales. Se realizó resección completa de la lesión. El examen directo y el cultivo fueron positivos para *Histoplasma capsulatum*.

La prueba de histoplasmina realizada con 5 unidades fue positiva 5x5 mm. No se realizó tratamiento farmacológico específico ya que se consideró que la lesión había sido reseca completamente. La evolución fue satisfactoria.

CASO 3. Niño de 11 años, estudiante, procedente de Bogotá, a quien se le detectó en radiografía de tórax de rutina un nódulo solitario en el ápex derecho. Fue llevado a cirugía donde se le practicó resección-biopsia cuya tinción con Gomori fue positiva para *Histoplasma capsulatum*. Los ganglios hiliares reseca-dos también fueron positivos para *Histoplasma capsulatum*. No se hizo tratamiento específico para el hongo. La evolución fue favorable.

CASO 4. Mujer de 26 años, ama de casa, procedente de Bogotá, a quien se le detectó imagen radiopaca en tercio medio de hemitórax derecho en radiografía de tórax de rutina. Fue llevada a cirugía donde se le practicó resección-biopsia en la que se reconoció al *Histoplasma capsulatum* por técnicas tintoriales con metenammina (Gomori). No se realizó tratamiento farmacológico específico. La evolución fue favorable.

CASO 5. Mujer de 46 años, procedente del área rural de San Francisco (Cundinamarca), con historia de 23 años de evolución de trastornos de conducta, insomnio, inquietud, hiperquinesia, angustia y lenguaje incoherente. Esta sintomatología siempre se asoció a los períodos puerperales. Recibió medicación antipsicótica. Siete meses antes del ingreso perdió el control de esfínteres. Al examen físico se observó parálisis facial central izquierda, vejiga neurogénica,

alteraciones de la marcha, anisocoria por midriasis derecha, atrofia óptica bilateral y oftalmoplejía internuclear derecha. El líquido cefalorraquídeo mostró disminución leve de la glucosa, aumento leve de las proteínas y de células con predominio de linfocitos. En líquido cefalorraquídeo fueron positivos la doble difusión para la banda M del *Histoplasma capsulatum*.

Las pruebas de fijación del complemento fueron positivas contra el antígeno miceliar del hongo a una dilución 1:32 y contra el antígeno de levaduras a una dilución de 1:4. La paciente recibió tratamiento con anfotericina B sin que hasta el momento se registrara algún cambio en el cuadro clínico. Presentó insuficiencia renal aguda en varias oportunidades asociada al fármaco antimicótico. Actualmente recibe ketoconazol. No se ha presentado mejoría.

CASO 6. Mujer de 23 años, cesante, procedente del área urbana de Armenia (Quindío), con historia de 8 años de evolución consistente en deterioro intelectual por lo que debió abandonar el plantel educativo.

Posteriormente presentó cefalea difusa, trastornos del sueño (pesadillas e insomnio), alteraciones en la concentración y en la atención. Permaneció con esta sintomatología durante 7 años y medio, después de lo cual sus familiares la llevaron a consultar a un médico particular que la encontró obesa, con alteraciones en la marcha, aumento del polígono de sustentación, ataxia, galactorrea, nistagmus vertical, anisocoria por midriasis derecha, alteraciones en la convergencia, palidez papilar, tortuosidad de los vasos retinianos, hiperreflexia generalizada, adiadocosinesia bilateral y dismetría más acentuada al lado izquierdo. En otra institución se realizó tomografía de cráneo que demostró hidrocefalia realizando derivación ventriculoatrial con agravación del cuadro clínico. El estudio del líquido cefalorraquídeo por punción cisternal demostró marcado aumento de las proteínas, ligera disminución de la glucorraquia y pleocitosis con predominio de neutrófilos. La electroforesis de proteínas mostró aumento de las fracciones beta y gamma. Las pruebas de inmunodifusión en líquido cefalorraquídeo fueron positivas para *Histoplasma capsulatum* en dos ocasiones. La banda M fue positiva. La prueba de fijación del complemento para el antígeno miceliar fue positiva a una dilución 1:64 y para antígeno de levadura a una dilución 1:512. La paciente falleció al tercer día de

haberse iniciado tratamiento con anfotericina B parenteral. La autopsia demostró ganglios subcarinales con fibrosis cuya tinción fue positiva para *Histoplasma capsulatum* con PAS y Grocott.

Había además severo compromiso meníngeo con extensión ventricular y formación de granulomas de los cuales se pudo identificar el *Histoplasma capsulatum*. Existía un moderado proceso cerebral. Se observaron células gigantes en pulmón (bilateral), bazo e hígado en los que no se demostró el hongo. Tampoco se pudo identificar una enfermedad subyacente.

CASO 7. Hombre de 20 años proveniente de la zona rural de Vergara (Cundinamarca), agricultor, quien consultó por historia de mes y medio de evolución consistente en diaforesis y fiebre vespéral. Posteriormente cefalea, anorexia, pérdida de peso y edema de miembros inferiores. Al examen físico T:39,5°C, taquicárdico, taquipneico, deshidratado, con estertores derechos basales de tipo bronquial, hepatomegalia dolorosa de bordes lisos, esplenomegalia, ascitis y edema de miembros inferiores. El examen neurológico fue normal. Se interpretó el cuadro inicialmente como absceso hepático amibiano y se inició tratamiento. El laboratorio mostró anemia y leucopenia. En la radiografía de tórax se vió infiltrado fibronodular bilateral. Los resultados histopatológicos de biopsia hepática, de médula ósea y ganglio pre-escalénico fueron positivos para *Histoplasma capsulatum*. El paciente falleció al tercer día de terapia antimicótica específica en cuadro de choque séptico. La autopsia demostró histoplasmosis generalizada con granulomas y focos de calcificación múltiples en hígado, bazo, pulmones, intestino delgado, colon, glándulas suprarrenales, ganglios escalénicos e inguinales y médula ósea. No se demostró compromiso del sistema nervioso central.

DISCUSION

El *Histoplasma capsulatum* es el agente etiológico de la histoplasmosis. Fue observado por primera vez por Darling en Panamá en 1905 cuando reseñó tres casos mortales de una enfermedad diseminada que consideró causada por un *Plasmodium* de pared rígida que se localizaba intracelularmente en los histiocitos. Fue denominado *Histoplasma capsulatum*. En 1913 Rocha de Lima llegó a la conclusión de que se trataba de un hongo. En 1934 De-Montreun lo cultivó por primera vez en animales de experimentación. En 1944

Christie y Peterson describen la forma benigna de la enfermedad humana con calcificaciones pulmonares acompañadas de hipersensibilidad cutánea a la histoplasmina. (1-6)

El *Histoplasma capsulatum* es un hongo levaduriforme que crece en medios de gelosa sangre y Saboureaud. Produce esporas esféricas grandes con prolongaciones digitiformes características. En la naturaleza, el hongo existe como micelio y presenta formas de macroconidia y microconidia. Las formas más pequeñas son más infectantes ya que pueden burlar fácilmente los mecanismos de defensa del pulmón. (6)

El hongo puede aislarse del suelo, cuevas, gallineros, árboles viejos o durante la limpieza o demolición de cuartos viejos o abandonados. Sin embargo, las gallinas no presentan la enfermedad debido a la alta temperatura de sus cuerpos que impide la reproducción del hongo, lo cual contrasta con los murciélagos que pueden estar infectados y excretar el hongo en las heces. Las aves lo transportan en las plumas. (7, 8)

La exposición del individuo en tales lugares origina la infección con el microorganismo. De nuestros pacientes, 4 provenían de áreas rurales y dos de ellos narraron el antecedente de haber estado en cuevas, en contacto con murciélagos.

La histoplasmosis tiene una distribución cosmopolita, con algunas áreas endémicas muy grandes como los valles de los ríos Mississipi y Ohio en los Estados Unidos. En América Central ha sido observada desde México hasta Panamá (9, 10). En América del Sur ha sido descrita en Colombia (11-18), Brasil, Ecuador, Argentina, Paraguay, Chile, Perú, Guayanas y Venezuela. Además existen casos informados en Africa del Sur, Asia, Australia y Filipinas (15). Parece que los casos informados en Europa han sido importados, salvo algunos del norte italiano. (15)

En Colombia se han descrito focos en el valle del río Cauca, Chocó y Valle. Se han informado casos aislados en Cúcuta, El Socorro, Cartagena, Candelaria (Valle), Codazzi, Manizales y Bogotá (11-22). Nuestros pacientes provenían básicamente del área andina, aunque sin una distribución especial.

En las áreas endémicas se supone que pequeños inóculos infectivos son diseminados por el polvo. Se calcula que en Estados Unidos la infección es adquirida

por 500.000 personas al año (5). Generalmente la infección se adquiere a través del aparato respiratorio donde puede pasar asintomática en cuyo caso los pequeños focos granulomatosos o inflamatorios sanan o se calcifican.

Actualmente la infección por histoplasmosis se clasifica de la siguiente manera:

En el huésped normal:

Exposición leve

Infección primaria asintomática
Infección primaria sintomática
Reinfección asintomática

Exposición severa

Histoplasmosis pulmonar aguda
primaria
reinfección

En el huésped inmunocomprometido:

Infección oportunista

Histoplasmosis diseminada
Histoplasmosis pulmonar crónica

Respuesta fibrótica de cicatrización excesiva

Histoplasmosis
fibrosis mediastinal o colagenosis

Ocasionalmente la infección se manifiesta por síntomas respiratorios leves de tos, taquipnea, dolor torácico de tipo pleurítico, hemoptisis, cianosis, fiebre, diaforesis, mialgias y pérdida de peso. Es raro el derrame pleural. La radiografía de tórax puede mostrar enfermedad bilateral con el tipo miliar difuso característico. Ocasionalmente existen lesiones ganglionares regionales que pueden alcanzar tamaños hasta de 10-12 centímetros que se manifiestan como síndromes compresivos mediastinales (23).

El hecho de encontrar calcificaciones esplénicas es indicativo de que la infección es sistémica. En la ma-

yoría de los pacientes dicha sintomatología se resuelve espontáneamente. En los restantes pueden permanecer lesiones cicatriciales fibróticas y calcificaciones. Un residuo distintivo de la lesión primaria es el nódulo pulmonar solitario localizado inmediatamente por debajo de la pleura y que radiológicamente se describe como lesión en moneda (6)

Sólo en muy pocos pacientes la enfermedad se disemina en cuyos casos la sintomatología consiste en fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía generalizada, pérdida de peso y leucopenia. Cuando predomina un signo en particular la afección se manifiesta como endocarditis, pericarditis, meningitis, insuficiencia suprarrenal, múltiples úlceras orales, laríngeas o digestivas. Entre nuestros casos es llamativa la presentación de la enfermedad como meningitis crónica con manifestaciones principalmente de cambios de conducta, deterioro mental, alteraciones en la marcha, anisocoria, vejiga neurogénica e hiperreflexia de varios años de evolución. Ocasionalmente se pueden presentar lesiones cavitarias en varones, ancianos que obligan a plantear el diagnóstico diferencial con tuberculosis. Al parecer las lesiones pulmonares se asientan sobre un terreno predispuesto por microenfisema (23)

Entre nuestros 7 casos consideramos que uno correspondía a la clasificación de leve (caso 2), dos correspondían a formas moderadas (casos 5 y 6), dos a formas severas (casos 1 y 7). Los casos 3 y 4 se consideraron asintomáticos con respuesta fibrótica de cicatrización excesiva.

Se ha propuesto un esquema de correlación clínico-patológica para la histoplasmosis que la divide en formas severas, intermedias y leves (24).

Las formas severas corresponden a parasitación masiva del macrófago. Se observa principalmente en niños, la evolución es de pocas semanas y se manifiesta por fiebre alta, hepatoesplenomegalia severa, discrasias sanguíneas y tendencia a la neumonía intersticial.

Las formas intermedias corresponden a parasitación moderada del macrófago. Se presenta en niños y adultos. Se manifiesta por lesiones focales. Se caracteriza por fiebre moderada, hepatoesplenomegalia con depleción de células rojas en la periferia. Son frecuentes las úlceras digestivas y ocasionalmente las meningitis crónicas, endocarditis e insuficiencia suprarrenal.

Las formas leves corresponden a parasitación leve del macrófago. Se observan casi exclusivamente en adultos. La evolución es de años y se manifiesta principalmente por úlceras orales (como en el caso 2).

Las lesiones necróticas cicatrizan y calcifican. Pueden contener hongos viables en su interior. Estas calcificaciones tienden a ser de mayor tamaño que las tuberculosas: más de 4 mm en mediastino y 1 cm en parénquima pulmonar (25)

El diagnóstico se hace por el aislamiento del hongo mediante observación microscópica o cultivo del esputo (10-75%), orina, sangre (50%), médula ósea (50%) y líquido cefalorraquídeo. En pacientes asintomáticos el cultivo sólo es positivo hasta en un 10 por ciento. En pacientes sintomáticos con enfermedad extrapulmonar es positivo en 68,8 por ciento.

En las formas pulmonares cavitarias es positivo en 62,5 por ciento y en las formas pulmonares diseminadas en 71,4 por ciento (23). Se ha intentado el cultivo a partir de muestras obtenidas a partir de lavado broncoalveolar y biopsia de pulmón a cielo abierto (26). También es útil la conversión de una prueba de cutirreacción positiva con títulos de anticuerpos fijadores de complemento para afirmar la impresión clínica. La prueba positiva para histoplasmina únicamente significa contacto reciente o remoto con el antígeno. Se pueden conocer las zonas de mayor prevalencia de la enfermedad mediante la realización de las pruebas dérmicas de histoplasmina. En áreas endémicas la prevalencia puede llegar a ser hasta del 90 por ciento de la población (27). Sin embargo, se conoce que la reacción de histoplasmina puede llegar a negativizarse con el paso del tiempo hasta en el 10 por ciento de los pacientes y volver a positivizarse en casos de reinfección (27-29).

La prueba de histoplasmina se positiviza 2 a 4 semanas después de la infección y permanece positiva por el resto de la vida en el 90 por ciento de las personas. Puede llegar a ser negativa hasta en el 50 por ciento de los casos de histoplasmosis generalizada (25-27).

El diagnóstico histopatológico se hace al observar invasión de levaduras a los macrófagos del sistema retículo endotelial. Los granulomas característicos están formados por nódulos parecidos a tubérculos, necrosis caseosa y calcificaciones. Pueden verse en pul-

món, ganglios linfáticos, bazo, hígado, glándulas suprarrenales y otros órganos.

El organismo puede identificarse preferencialmente en los tejidos utilizando tinciones especiales como PAS y metenemina (Grocott, Gomori). Sin embargo, las células parasitadas pueden ser pocas y difíciles de diferenciar. Cuando se presentan úlceras orofaríngeas se puede hacer el diagnóstico rápidamente debido a la accesibilidad del material para biopsia, examen directo, cultivo y tinciones (23). El compromiso del sistema nervioso central es raro. Pueden encontrarse unos pocos parásitos en la capa adventicia de los vasos meníngeos (24). El hongo no atraviesa la placenta (30-31).

La respuesta inmunológica al *Histoplasma capsulatum* es compleja (32-37).

La respuesta inmune celular parece ser el mecanismo principal de defensa contra el hongo. La regulación de la inmunidad mediada por células es fundamental en el desarrollo o no de la enfermedad. Fenómenos supresores presentes en el huésped y aumentados por la infección micótica, explicarían el curso variado de la infección. La elevada respuesta de anticuerpos asociada a una respuesta deficiente de la inmunidad celular hace sospechar un mecanismo regulador de anticuerpos en la histoplasmosis (36).

La prueba de inmunodifusión de histoplasmina contra antisueros de *Histoplasma capsulatum* produce seis tipos distintos de bandas de precipitina, las cuales se correlacionan con el cuadro clínico del paciente, así: las bandas H se correlacionan con infección. Las bandas M se correlacionan con las pruebas dérmicas de histoplasmina y con infección. Las bandas C indican exposición a las pruebas de histoplasmina, coccidioidina o blastomicina. Las bandas N son inespecíficas. No se conoce significado patológico para las bandas X ni Y.

Recientemente quedó demostrada la utilidad de estas pruebas: las bandas M o H fueron características de infección a títulos 1:32 o mayores. Algunos autores afirman que las bandas H denotan enfermedad activa y que las bandas M indican infección anterior y/o memoria inmunológica a la prueba de histoplasmina (2). La interpretación de los datos serológicos se debe hacer de acuerdo al siguiente esquema (32): Histoplas-

mosis altamente sugestiva: fijación de complemento contra antígeno de levadura igual o mayor de 1:32, o contra antígeno de micelio mayor o igual de 1:8 con bandas M o H positivas.

Evidencia presuntiva de histoplasmosis: fijación del complemento contra antígeno de levadura 1:8 o 1:16.

No hay relación entre la severidad de la infección y el título de fijación del complemento (32).

El tratamiento para las formas leves es sintomático.

El tratamiento para las formas granulomatosas compresivas mediastinales es quirúrgico. Cuando se plantea el diagnóstico diferencial con cáncer del pulmón se debe efectuar resección-biopsia. En las formas diseminadas deberá usarse anfotericina B buscando mantener niveles circulantes de la droga alrededor de 1,56 microgramos por mililitro, es decir, el doble de su concentración inhibitoria mínima. Esto significa dosis diarias promedio entre 25 y 35 miligramos. Ocasionalmente se han usado las sulfas (24).

El empleo de ketoconazol, miconazol y 5-fluocitosina como tratamiento alternativo o concomitante de la histoplasmosis no ha demostrado ser más eficaz que el uso de la anfotericina B (39, 40).

CONCLUSION

A pesar del gran número de pacientes hospitalizados (75.000) y aptsosados (14.000) en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá, en los últimos 34 años únicamente se han diagnosticado 7 casos de histoplasmosis, lo cual está de acuerdo con el concepto general de que no es común que se presenten manifestaciones clínicas en la infección por *Histoplasma capsulatum*.

Es de suponer entonces que la gran mayoría de los cuadros de histoplasmosis no son lo suficientemente severos como para obligar a consultar a los pacientes. Estas personas con infección pero sin enfermedad pueden ser reconocidas por pruebas de histoplasmina.

Es importante no sólo para el médico general sino también para los especialistas en Medicina Interna, Infectología, Neurología y Neumología, tener presentes las características variadas y proteiformes de la infección por *Histoplasma capsulatum*.

AGRADECIMIENTOS

A la Sección de Neurología del Hospital San Juan de Dios, por su valiosa ayuda en el estudio de los casos con compromiso del SNC.

Al Departamento de Patología del Hospital San Juan de Dios, por la realización de las autopsias de los pacientes fallecidos.

Al doctor Miguel Guzmán, Profesor de la Universidad Nacional, por sus valiosos consejos en la realización de este informe.

A la señorita Luz Dary Herrera, secretaria de la Unidad de Hematología del Hospital San Juan de Dios, por la transcripción del manuscrito.

BIBLIOGRAFIA

- Heiner DC. Diagnosis of histoplasmosis using precipitin reactions in agar gel. *Pediatrics* 1958; 22:616.
- Jawetz E, Melnick K, Adelberg EA. *Manual de Microbiología Médica*. Séptima edición. México D.F.: Manual Moderno, 1978.
- Utz JP. Histoplasmosis. In: Cecil's Textbook of Medicine, Beeson PB, McDermott W, eds. Philadelphia: WB Saunders Co, 1975.
- Laish HW, Hall NK. *Histoplasma capsulatum*. In: Infectious Diseases and Medical Microbiology. Braude AI, Davis CE, Fierer J, eds. Philadelphia: WB Saunders Co, 1986.
- Kinderlehrer DA, Gold JWM. Histoplasmosis. In: A practical approach to infectious diseases. Reese RE, Douglas RG, eds. Boston-Toronto Little Brown Company, 1986.
- Fraser RG, Pare JAP. Synopsis of diseases of the chest. Igaku-Shoin/Saunders International Edition, Tokyo, 1985.
- Guidry DJ, Spence HA. Deposition of *Histoplasma capsulatum* in the subcutaneous tissues and fractures of inoculated chick embryos. *Sabouraudia* 1967; 5:278.
- Tewari RP, Campbell CC. Isolation of *Histoplasma capsulatum* from feathers of chickens inoculated intravenously and subcutaneously with the yeast phase of the organisms. *Sabouraudia* 1965; 4:17.
- A United States Public Health Service Cooperative Mycosis Study. Course and prognosis of untreated histoplasmosis. *JAMA* 1961; 177:292.
- Shirokow EP. Histoplasmosis in Panama. *JAMA* 1961; 177:297.
- Gast G. Histoplasmosis en Colombia. *An Soc Biol Bogotá* 1947; 2:201.
- Orozco G. La histoplasmosis en Colombia. *Antioquia Médica* 1963; 14:373.
- Gast G, Rodríguez A. Sensibilidad de la histoplasmina en los escolares del Socorro. *An Soc Biol Bogotá* 1953; 6:21.
- De La Vega H, Perma A, Lozano R. IV Jornadas Pediátricas Colombianas. Cali, nov 1958. Cali: Editorial Pacífico, 1960: 451.
- Saravia J. Histoplasmosis. En: Medicina Interna. Chalem F, Esguerra A, Escandón J, Campos J, eds. Bogotá: Editorial Norma, 1986.
- Castañeda E, Coppiano CI, Raad J, et al. Brote endémico de histoplasmosis asociado a la exposición a un árbol hueco. *Act Med Col* 1983; 8:17.
- Castañeda E, Ordoñez N, Gamarra G, Guzmán M. Histoplasmosis epidémica. I. Aspectos clínicos y serológicos. *Biomédica* 1981; 1:16-22.
- Reyes AA, Sierra F, Saravia J, et al. Histoplasmosis del Sistema Nervioso Central. *Biomédica* 1987; 7 (suppl 1):55
- Posada DA, Posada H, Restrepo A. *Colombia Antioquia Médica* 1962; 12:69.
- Posada DA, Posada H. Histoplasmosis. Universidad de Antioquia 1961; 211 (Tesis).
- Restrepo A, Posada H, Posada DA. Encuesta epidemiológica sobre histoplasmosis en Codazzi (Magdalena). *Antioquia Médica* 1961; 11:526.
- Casos Clínicos de la Reunión de la Asociación Colombiana de Neurología (Caso 3). Sección de Neurología del HSJD, 1987.
- Goodwin RA, Desprez R. Histoplasmosis. State of the Art. *Am Rev Respir Dis* 1978; 177:929.
- Goodwin RA, Shapiro JL, Thurman GH, Thurman SS, Desprez R. Disseminated histoplasmosis: Clinical and pathologic correlations. *Medicine* 1980; 59:1.
- OKudaira M, Straub M, Schwarz J. The ethiology of discrete splenic and hepatic calcifications in an endemic area of histoplasmosis. *Am J Pathol* 1960; 39:599.
- Baughman RP, Kim CK, Bullock WE. Comparative diagnostic efficacy of bronchoalveolar lavage, transbronchial biopsy in open-lung biopsy in experimental pulmonary histoplasmosis. *J Infect Dis* 1986; 153:376.

27. Manos NE, Farebee SH, Kerschbaum WF. Geographic variation in prevalence of histoplasmin sensitivity. *Dis Chest* 1956; 29:649.
28. Edwards LB, Aguaviva FA, Livesay VT, Cross FW, Palmer CE. An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B, and histoplasmin in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99 (Supplement p1).
29. Zeidberg LD, Dillon A, Gass RS. Some factors in the epidemiology of histoplasmin sensitivity in Williamson, Tennessee. *Am J Pub Health* 1951; 41:80.
30. Myers JL, Katzenstein AL. Granulomatous infection mimicking bronchocentric granulomatosis. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:317.
31. McGregor JA, Kleinschmidt-DeMasters BK, Ohle J. Meningoencephalitis caused by *Histoplasma capsulatum* complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:925.
32. Wheat J, French ML, Kholrt RB, *et al*. The diagnostic laboratory test for histoplasmosis. Analysis of experience in a large urban outbreak. *An Intern Med* 1982; 97:680.
33. Cozad GC, Larsh HW. A capillary tube agglutination test for histoplasmosis. *J Immunol* 1960; 85:387.
34. Wallach J. Interpretation of diagnostic tests. A synopsis of laboratory medicine. Fourth Edition. Boston: Little Brown and Company, 1986.
35. Reddy P, Gorelick DF, Brasher CA, Larsh H. Progressive disseminated histoplasmosis as seen in adults. *Am J Med* 1979; 67:617.
36. Buechner HA, Seabury JH, Campebell CC, Georg LK, Kaufman L, Kaplan W. The current status of serologic, immunologic and skin tests in the diagnosis of pulmonary mycosis. *Chest* 1973; 63:259
37. Brodsky AL, Gregg MB, Lowenstein MS, Kaufman L, Mallison GF. Outbreak of histoplasmosis associated with the 1970 Earth Day activities. *Am J Med* 1973; 54:333.
38. Taylor ML, Diaz S, Gonzalez PA, Sosa AC, Toriello C. Relationship between pathogenesis and immune regulation mechanisms in histoplasmosis: a hypothetical approach. *Rev Infect Dis* 1984; 6:775.
39. Harris RE. Coccidioidomycosis complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1966; 28:401.
40. Vakili ST, Eble JN, Richmond BD, Yount RA. Cerebral histoplasmosis. Case report. *J Neurosurg* 1983; 59:332-336.