

# HISTOPLASMOSIS

\*\*\* Javier Araiza

[javier\\_araiza5@yahoo.com.mx](mailto:javier_araiza5@yahoo.com.mx)

\*\* Griselda Montes de Oca

[grismos@yahoo.com.mx](mailto:grismos@yahoo.com.mx)

\*\* Rosa María Ponce

[doctoraponce@hotmail.com](mailto:doctoraponce@hotmail.com)

\*\*\* Alejandro Bonifaz

[a\\_bonifaz@yahoo.com.mx](mailto:a_bonifaz@yahoo.com.mx)

\*Departamento de Micología y \*\*Servicio de Dermatología, Hospital General de México, OD.

## DEFINICION

Es una micosis profunda o sistémica causada por un hongo dimórfico denominado *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, que afecta el sistema reticuloendotelial, se inicia regularmente a nivel pulmonar y posteriormente puede diseminarse a diferentes órganos.

## **SINONIMIA**

Histoplasmosis americana, histoplasmosis *capsulati*, enfermedad de Darling, citomicosis, reticuloendotelosis, enfermedad de los murciélagos, fiebre de las cavernas y minas, enfermedad de los mineros y espeleólogos.

## **ETIOLOGÍA**

La histoplasmosis americana o *capsulati*, es producida por un hongo dimórfico denominado *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, clasificado dentro de los *Ascomycetes*, *Onygenales*, la cual presenta una fase teleomórfica: *Ajellomyces capsulatus*.

## **ANTECEDENTES HISTORICOS**

El primer caso de histoplasmosis fue visto en Panamá en 1905 por Darling, quien estudiaba casos de leishmaniasis sistémica o kala-azar, en el área de construcción del canal de Panamá, en los cortes histológicos de la autopsia de un paciente proveniente de Martinica, el paciente presentaba hepatomegalia y esplenomegalia y daño pulmonar, de manera muy similar a la leishmaniasis sistémica. El análisis histopatológico presentaba numerosos cuerpos intracelulares similares a los amastigotes o cuerpos de Leishman-Donovan, pero a diferencia de éstos faltaban quineto-núcleos, y las células estaban rodeadas por un halo transparente parecido a una cápsula. Darling consideró al agente etiológico como un protozoario, y lo denominó

*Histoplasma capsulatum*.

El primer aislamiento de *H. capsulatum* de la naturaleza (suelo) fue hecho por Emmons en 1949, y posteriormente se han comunicado otros, sobre todo en minas y cavernas. Kwon-Chung, en 1972, y McGinnis & Katz, en 1979, reconocieron el estado teleomorfo, clasificándose inicialmente como *Emmonsia capsulata* y actualmente como: *Ajellomyces capsulatus*.

### **ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS**

Se considera la micosis pulmonar más frecuente en el mundo, es un padecimiento patógeno primario y en pacientes inmunosuprimidos puede actuar como oportunista.

La histoplasmosis es un padecimiento casi cosmopolita, se han reportado en más de 60 países del mundo. *H. capsulatum* se desarrolla en climas tropicales, por ejemplo Centro y Sudamérica, sobresaliendo Panamá, Nicaragua, Honduras, Venezuela, Colombia, Brasil, las Antillas y Argentina. En los EU a nivel del valle de los ríos Ohio y Mississippi. Fuera de América en países asiáticos como Burma, Indonesia y Filipinas.

*H. capsulatum* puede habitar en el suelo y detritus vegetales, pero en especial se ha aislado del guano proveniente de aves domésticas como gallinas, pavos, gansos, y de aves migratorias. La temperatura óptima de crecimiento es de 20 a 30°C, y una humedad relativa entre 70 y 90%, con

una preferencia sobre suelos calizos. En general el hongo se desarrolla en fuentes con alto contenido de nitrógeno y fósforo. En México y los EUA, se le ha dado particular énfasis a los aislamientos de *H. capsulatum* a partir del guano de los quirópteros (murciélagos), diversos autores han demostrado que el hongo puede aislarse de murciélagos aparentemente sanos, en especial de pulmones e intestino, donde provoca histoplasmosis asintomática.

La vía de entrada es por la aspiración de las esporas o conidios; esporádicamente penetran por vía cutánea (0.5% de veces), dando un complejo cutáneo chancroide similar al de la esporotricosis, pero tiene tendencia a la involución espontánea y sólo se mantiene en pacientes severamente inmunosuprimidos. El periodo de incubación puede ser de 1 a 3 días hasta 1 a 5 meses, teniendo como promedio 7 a 10 días. El padecimiento se presenta en cualquier edad, la mayor frecuencia está en la 3ª y 4ª década de la vida, sin embargo, en los niños es muy importante porque tiene alta tendencia a la diseminación, y por lo tanto mal pronóstico. En los adultos se presenta más en los hombres que en las mujeres. Es una enfermedad ocupacional, siendo más frecuente en mineros, espeleólogos, ingenieros topógrafos, guaneros, agricultores, apicultores, arqueólogos. raza blanca es más susceptible hasta en 25% con respecto a la negra. Se

han detectado algunos antígenos de histocompatibilidad reportados, HLA-B7, HLA-B22.

## **PATOGENIA**

*Histoplasma capsulatum* por lo regular penetra por vía respiratoria, las esporas son transportadas con facilidad y pueden atravesar bronquiolos llegando al alveolo, donde generan un complejo primario completamente similar al tuberculoso, es decir, constituido por linfangitis y adenopatías hiliares. La respuesta inmunitaria aparece en un término de 3 a 4 semanas; durante la primo-infección es posible que se lleve a cabo una diseminación asintomática, sobre todo a linfáticos y bazo. Una vez que se presenta el primo-contacto, la mayor parte de pacientes (95%) cura en forma espontánea. El agente etiológico es patógeno primario de gran virulencia. Pero con una gran variabilidad de cepas. Lo más importante son tres condiciones: tamaño del inóculo, virulencia de la cepa y condiciones inmunológicas del paciente.

En general los factores de virulencia de *H. capsulatum* son: su dimorfismo, particularmente porque el microorganismo se hace intracelular estricto, la producción de grupos sulfhidrilo; ureasa, y la producción de melanina.

## **ASPECTOS CLINICOS**

### **Histoplasmosis primaria**

La mayoría de los casos (60-95%) son asintomáticos o subclínicos, sólo son detectables por la respuesta intradérmica al antígeno (histoplasmina), y radiológicamente debido a que algunos pacientes presentan focos pulmonares de calcificación. El resto (5%), puede presentar una sintomatología variable, que va desde un estadio leve a moderado, hasta grave.

El cuadro leve simula a una gripe banal, y el ataque al estado general es mínimo; la fase moderada la sintomatología aumenta simulando una neumonía atípica, el cuadro respiratorio es más evidente, con presencia de tos, estertores y discreta disnea; el ataque al estado general y el caso grave es bastante similar a los casos hematógenos de tuberculosis, se presenta como un cuadro sumamente agudo, caracterizado por abundante tos con expectoración mucoide, hemoptisis, marcada disnea; estertores crepitantes o subcrepitantes, sibilancias, y hay ataque al estado general, caracterizado por astenia, cefalea intensa, fiebre intensa y diaforesis. A los rayos X se observan múltiples nódulos diseminados a ambos campos pulmonares, adenopatías hiliares, lesiones cavitarias y derrame pleural.

### **Histoplasmosis cutánea primaria**

Es una entidad extraordinariamente rara (0.5%). Se inicia al penetrar el hongo por vía cutánea. El padecimiento se origina como un complejo primario, constituido por una lesión inicial o chancro con linfangitis y adenitis. En la mayoría de los casos tiende a desaparecer por completo, debido a que *H. capsulatum* no tiene gran afinidad hacia el tegumento. Los casos que no involucionan, son pacientes inmunodeprimidos, y morfológicamente se observan lesiones de paniculitis, gomosas-ulceradas y vegetantes.

### **Histoplasmoma o histoplasmosis residual primaria**

Es una fase posterior al cuadro respiratorio primario, se detecta en muy pocas ocasiones, más bien su hallazgo es casual, sobre todo por investigación radiológica. Prácticamente no da sintomatología respiratoria, y a los rayos X se observan algunas lesiones cavitarias, encapsuladas y calcificadas, estas lesiones tumorales reciben el nombre de histoplasmomas, están constituidas por un foco central de necrosis, el que se encapsula dando una masa rígida y fibrosa; la calcificación se realiza en término de años y el calcio llega a cubrir en círculos concéntricos la zona fibromatosa.

### **Histoplasmosis progresiva o secundaria**

Presenta dos estadios diseminados: agudo y crónico. Se presenta a cualquier edad, preferentemente en pacientes inmunosuprimidos; es

también frecuente en niños menores de 10 años, la importancia en estos es porque el curso del padecimiento es casi siempre mortal a corto plazo. Esta fase está constituida por un cuadro respiratorio febril, con tos constante y poca expectoración. Se originan adenopatías múltiples, hepatomegalia, esplenomegalia y diarrea. El paciente sufre gran pérdida de peso, anemia y leucopenia.

La forma diseminada crónica es frecuente en América del Sur (Argentina), se presenta sobre todo en adultos de 40 a 60 años; la sintomatología y datos clínicos son vagos, hay astenia y pérdida de peso, acompañados de un cuadro respiratorio crónico con tos, escasa expectoración y sin hemoptisis, por lo que se confunde fácilmente con tuberculosis crónica. En casos graves se generan adenopatías, hepato y esplenomegalia, y pueden presentarse granulomas solitarios particularmente involucrando piel, mucosas o ganglios linfáticos. La topografía más habitual de estos es laringe, faringe, boca, tabique nasal y genitales. La morfología de las lesiones está constituida por úlceras de bordes netos, eritematosas, en ocasiones cubiertas por exudado blanco amarillento. (Fig. 1 y 2)





Figura 1 Histoplasmosis cutánea diseminada asociada a VIH-SIDA



Figura 2 Lesiones papuloides en cara de histoplasmosis cutánea  
diseminada

La histoplasmosis diseminada se observa cada vez con más frecuencia, sobre todo en pacientes inmunosuprimidos por SIDA, e incluso puede ser una de sus primeras manifestaciones; los pacientes comienzan con pérdida ponderal, hepatomegalia, esplenomegalia y pancitopenia, así como afección pulmonar. Es en esta fase donde se observa la mayor diseminación a la piel, es importante remarcar que no existen lesiones patognomónicas, las

lesiones por lo regular se presentan en cara y cuello, pero hay casos en que prácticamente se localizan en toda la piel, incluso palmas y plantas, así como en todas las mucosas. La mayoría de casos se presentan morfológicamente como pápulas, muchas de ellas de aspecto moluscoide, por eso hay que hacer diagnóstico diferencial con molusco contagioso, frecuente también en pacientes VIH positivos; se pueden presentar en forma de nódulos, que al converger dan lesiones verrugosas. Otras manifestaciones pueden ser: abscesos, úlceras, celulitis, lesiones purpúricas y paniculitis. Muchos de los casos cutáneo-diseminados, no presentan afección pulmonar, por lo que se cree, que a partir de un foco neumónico, diseminan directamente a la piel. Se ha reportado la diseminación de la enfermedad a diversos órganos y sistemas, puede afectar corazón, suprarrenales, ojos, meninges, etc. La mayoría de caso son mortales, sobre todo los asociados al SIDA. (Fig. 3) Lesión nodular de histoplasmosis cutánea diseminada

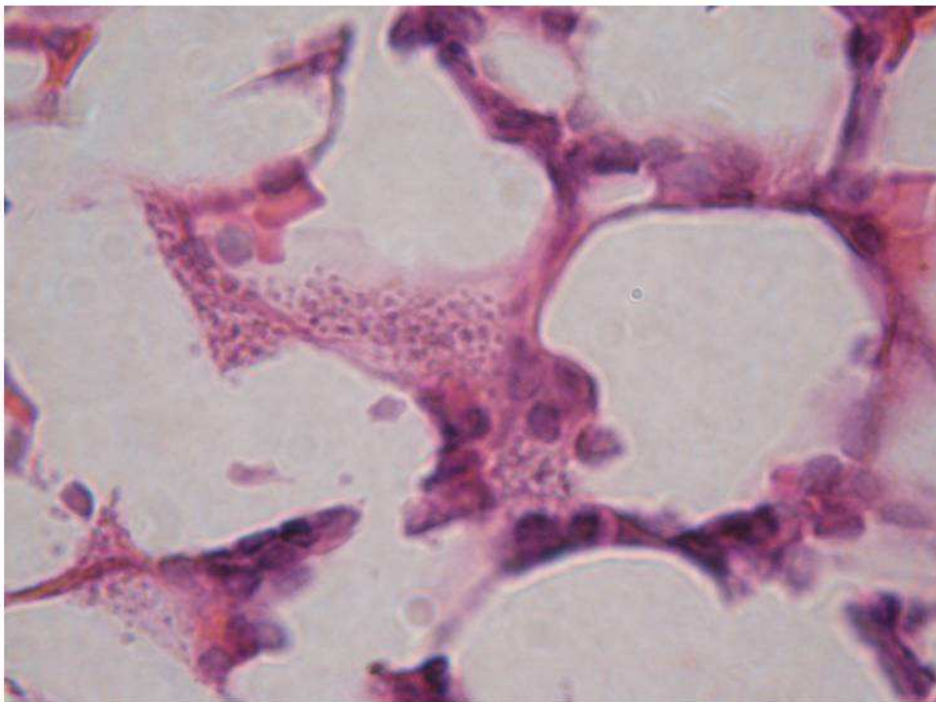


## **DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO**

Los exámenes directos son poco útiles en cambio las tinciones son más efectiva, se pueden realizar a partir del esputo, exudado o de fragmentos de biopsia. Se realizan improntas o frotis que se tiñen de preferencia con PAS, Giemsa, Grocott, Papanicolau, Gomori o Gridley. Al microscopio se observan levaduras intracelulares, generalmente dentro de polimorfonucleares, que miden entre 1 y 2 $\mu$ m de diámetro y excepcionalmente hay casos en que se pueden presentar al doble de tamaño, con un halo refringente que simula una cápsula, pero que es el



límite del citoplasma celular, hay que enfatizar que esta imagen se puede confundir con los amastigotes de *Leishmania*. (Fig. 4) Levaduras intracelulares de *Histoplasma capsulatum* (H&E, 100X)



Los cultivos se hacen del material recolectado, como esputo, aspirado bronquial, exudados, etc., se siembra en medios de Sabouraud y Sabouraud con antibióticos. Se incuba a 28°C, y en un tiempo promedio de 1 a 2 semanas se pueden obtener dos tipos de colonias: A y B. La primera corresponde a una cepa blanca (A de albina) y la segunda café-pardo (B

“*brown*”), ambas tienen un aspecto vellosito, limitado y seco. La micromorfología de las dos varía un poco; sin embargo, las cepas B presentan más los típicos macroconidios espiculados o equinulados, de doble membrana, similares a "rondanas de reloj" más microaleurioconidios. *H. capsulatum* es un hongo dimórfico dependiente de temperatura y nutrientes, por lo tanto, al sembrar el material patológico en medios ricos como gelosa sangre, extracto de levadura o BHI, e incubarlos a 37°C, se generan colonias levaduriformes, pequeñas, blanco-amarillentas, limitadas. (Fig. 5 y 6)



Figura 5 Cultivo de *H. capsulatum* en medio de Sabouraud agar

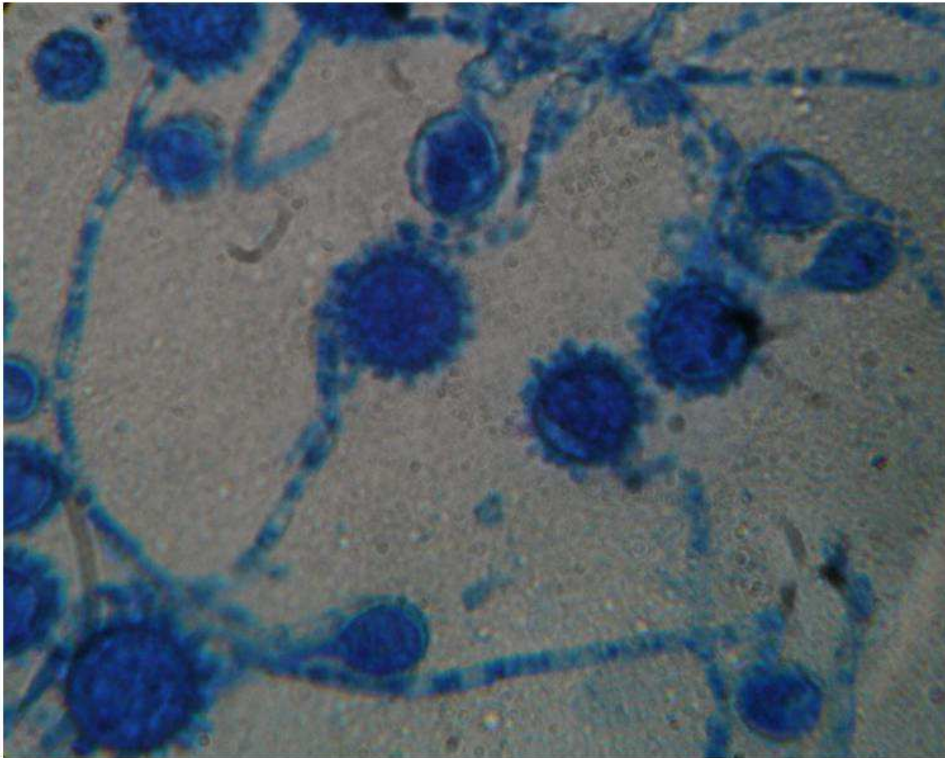


Figura 6 Conidios espiculados de *H. capsulatum*. (Azul de algodón, 60X)

Las biopsias son útiles para los casos mucocutáneos (boca, laringe, genitales) y ganglionares. La imagen histológica que se observa en un inicio, es la de una reacción inflamatoria con numerosos polimorfonucleares y macrófagos, que contienen gran cantidad de levaduras intracelulares de *H. capsulatum*; posteriormente se pueden presentar granulomas de células epitelioides y gigantes, con zonas de necrosis. Para resaltar las estructuras

fúngicas se recomienda realizar tinciones de Giemsa, PAS o Grocott.

El comportamiento inmunológico de la histoplasmosis es bastante similar al de la coccidioidomicosis, de manera que el criterio con que se seleccionan e interpretan las pruebas inmunológicas, es prácticamente igual. Se han extraído dos tipos de antígenos: uno de la fase micelial del hongo (M) y otro de la levaduriforme (L); ambos se utilizan de manera rutinaria, siendo ligeramente superior el antígeno L. La intradermorreacción a la histoplasmina tiene valor de primo-contacto y nos demuestra hipersensibilidad retardada. Se aplica intradérmicamente una décima del antígeno (dilución 1:100) y se lee a las 48 horas, siendo positiva cuando hay más de 5mm de induración y eritema. Serología: se puede practicar cualquiera de las técnicas para valoración de precipitinas y aglutininas, su positividad de acuerdo a la evolución del padecimiento es similar a la de la coccidioidomicosis. Las dos pruebas más empleadas son la inmunodifusión en gel (ID), que da buenos resultados, además de que es una técnica sencilla, rápida y de bajo costo; en esta prueba se pueden obtener dos bandas: la "m", que indica fase temprana o de memoria y la "h" (próxima al suero) que indica infección activa. La segunda prueba es la fijación de complemento, que nos indica tanto el valor diagnóstico, como el pronóstico. Se pueden emplear también inmunofluorescencia directa e indirecta, con



excelentes resultados; sin embargo, el alto costo es un impedimento para la mayoría de los laboratorios. Actualmente se han incorporado pruebas de PCR, las dos más empleadas son la RAPD-PCR y la PCR-anidada,.

## **TRATAMIENTO Y PROFILAXIS**

Las sulfas son recomendadas para la histoplasmosis progresiva crónica, sulfametoxipiridazina y sulfametoxidiazina, a dosis de 20mg/kg de peso por día. Esto equivale en un adulto normalmente a 1 y 1.5 g/día, o bien sulfametoxazol-trimetoprim a dosis de 400 y 80mg, respectivamente. El tiempo promedio de terapia es de 1 a 2 años.

Los derivados azólicos son recomendables para casos diseminados crónicas o agudos. Se puede utilizar ketoconazol a dosis de 400 hasta 800mg/día, es necesario un control adecuado de la función hepática. El itraconazol, es uno de los fármacos con mejor respuesta, se administra por vía oral a dosis de 200-400mg/día en dosis de reducción; en general es un medicamento bien tolerado, y la mayoría de casos pulmonares y/o cutáneos responden bien. El fluconazol, ha dado buenos resultados, se puede usar por vía oral de 200-400mg/día, o bien por vía intravenosa a dosis de 6mg/Kg/día. Con voriconazol se han reportado algunos casos con buena respuesta y con posaconazol se recomienda a dosis de 800mg/día (en dos tomas), se puede administrar en forma de suspensión oral con buenos resultados. El tiempo

de tratamiento con ambos medicamentos es variable, dependiendo del tipo de histoplasmosis y de las condiciones del paciente.

La anfotericina B: Sigue siendo el tratamiento de elección para los casos graves y diseminados, enfermos inmunodeprimidos (neutropénicos) o asociados a SIDA, o bien que no hayan respondido al tratamiento de sulfas y derivados azólicos. La dosis recomendada para anfotericina B tradicional (desoxicolato) es de 0.25-0.75mg/Kg/día y en algunos casos se puede dar hasta 1mg/Kg/día. Con la anfotericina B lipídica se reportan mejores resultados, y con menos efectos colaterales, la dosis recomendada es de 5mg/K/día, con un rango de 3-6mg/Kg/día; con la anfotericina B liposomal la dosis estándar es de 3mg/Kg/día, con un rango de 3-5mg/Kg/día y para la anfotericina B de dispersión coloidal (Complejo colesteryl-sulfato) la dosis es de 3-4mg/Kg/día.

Las medidas profilácticas de esta enfermedad están encaminadas sobre todo a evitar las microepidemias, que se presentan en grupos más expuestos por su ocupación; dentro de estas medidas se menciona el uso de mascarillas protectoras para antropólogos, espeleólogos, guaneros, mineros, etc. Esto evitaría recibir un fuerte inóculo del hongo. Es igualmente importante la investigación de zonas específicas como gallineros, cuevas, minas, para llevar a cabo fumigaciones, y evitar así la dispersión del hongo

en el medio ambiente. En casos de exposición accidental se sugiere administrar itraconazol 200mg/día durante dos o tres meses.

## **BIBLIOGRAFIA**

- Adderson E. Histoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 73-74
- Ajello L. Coccidioidomycosis and histoplasmosis. A review of their epidemiology and geographic distribution. *Mycopathologia* 1971; 45: 221-230.
- Ajello L. Geographic distribution of *Histoplasma capsulatum*. *Mykosen* 1968; 1: 147-155.
- Bellman B, Berman B, Sassen H, Kirsner RS. Cutaneous disseminated histoplasmosis in AIDS patients in south Florida. *Int J Dermatol* 1997; 36:599-603.
- Bonifaz A. Histoplasmosis. En: *Micología Médica Básica*. McGraw-Hill ed. México DF, 3ª ed., 2010, pp: 241-258.
- Bonifaz A, Cansela R, Novales J, Montes de Oca G, Navarrete G, Romo J. Cutaneous histoplasmosis associated with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Int J Dermatol* 2000; 39:30-40.

- Bonifaz A, Chang P, Moreno K, et al. Disseminated cutaneous histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome: report of 23 cases. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34:481-4
- Cano MVC, Hajjeh RA. The epidemiology of Histoplasmosis: A Review. *Semin Respir Infect* 2001; 16:109-118.
- Chaker MB, Cockerell CJ. Concomitant psoriasis, seborrheic dermatitis, and disseminated cutaneous histoplasmosis in a patient infected with human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:311-313.
- Chang P. Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA. Reporte de seis casos. *Dermatología Rev Mex* 1998; 42: 209-213.
- Cohen PR, Bank DE, Silvers DN, Grossman ME. Cutaneous lesions of disseminated histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:422-8.
- Cohen PR, Held JL, Grossman ME, Ross MJ, Silvers DN. Disseminated Histoplasmosis Presenting as an Ulcerated Verrucous Plaque in a Human Immunodeficiency virus-infected Man. Report of a Case Possibly Involving Human-to-Human Transmission of Histoplasmosis. *Int J Dermatol* 1991;30:104-108

- Couppie P, Aznar C, Carme B. American histoplasmosis in developing countries with a special focus on patients with HIV: diagnosis, treatment, and prognosis. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 443-449
- Couppie P, Clyti E, Nacher M, Aznar C, Sainte-Marie D, Carme B, Pradinaud R. Acquired immunodeficiency syndrome-related oral and/or cutaneous histoplasmosis: a descriptive and comparative study of 21 cases in French Guiana. *Int J Dermatol* 2002; 41:571-576.
- Eidbo J, Sánchez RL, Tschen JA, et al. Cutaneous manifestations of histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 110-116.
- Giessel M., Rau J. Primary cutaneous histoplasmosis: A new presentation. *Cutis* 1980; 25: 152-154.
- Grabill JR. Histoplasmosis and AIDS. *J Infect Dis* 1988; 158: 623-6.
- Hajjeh R. Disseminated Histoplasmosis in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21(Suppl1):S108-110.
- Hazelhurst J, Vismer H. Histoplasmosis presenting with unusual skin lesions in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Br J Dermatol* 1985; 113: 345-348.
- Kalter DC. Maculopapular rash in a patient with AIDS. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1455.

- Krunic AL, Calonje E, Jeftovic D, et al. Primary localized cutaneous histoplasmosis in patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Derm* 1995; 34: 558-62.
- Laochumroonvorapong P, DiCostanzo DP, Wu H, et al. Disseminated histoplasmosis presenting as pyoderma gangrenosum-like lesions in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Dermatol* 2001; 40:518-521.
- Machado AA, Coelho IC, Roselino AM, et al. Histoplasmosis individuals with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): report of six cases with cutaneous-mucosal involvement. *Mycopathologia* 1991; 115: 13-18.
- Negroni R. Clinical spectrum and treatment of classic histoplasmosis. *Rev Iberoam Micol* 2000; 14: 149-54.
- Negroni R. Manifestaciones cutáneas de la histoplasmosis. *Rev Arg Micol* 1978; 1: 5-16.
- Norris S, Wheat J, McKinsey D, et al. Prevention of relapse of histoplasmosis with fluconazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1994; 96: 504-508.
- Restrepo A, Tobon A, Clark B, et al. Salvage treatment of histoplasmosis with posaconazole. *J Infect* 2006; 54: 319-327.

- Rodríguez G, Ordóñez N, Motta A. *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* within cutaneous nerves in patients with disseminated histoplasmosis and AIDS (letter). Br J Dermatol 2001;144;205-207.
- Rosenberg JD, Scheinfeld NS. Cutaneous histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Cutis 2003; 72: 439-445.
- Scheinfeld N. Diffuse ulcerations due to disseminated histoplasmosis in a patient with HIV-Case Reports. J Drugs Dermatol 2003;2:189-191
- Sharkey-Mathis KP, Velez J, Fetchick R, et al. Histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): treatment with itraconazole and fluconazole. J AIDS 1993; 6: 809-819.
- Velasco-Castrejón O, González-Ochoa A. Síndrome de coagulación diseminada en histoplasmosis diseminada. Rev Invest Salud Púb 1974; 34: 121-124.
- Weber T. Surgical applications of endemic histoplasmosis in children. J Pediatr Surg 1983; 18: 486-491.
- Wheat J, Hafner L, Korzun AH, et al. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 1995; 98: 336-342.

- Wheat J, Sarosi G, McKinsey D, Hamill R, Bradsher R, Johnson PH, et.al. Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis. Clin Infect Dis 2000; 30:688-695.
- Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: Clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. Medicine 1990; 69: 361-374.
- Wheat LJ, Connolly-Stringfield P, Blair R. Effect of successful treatment with amphotericin B on *Histoplasma capsulatum* variety *capsulatum* polysaccharide antigen levels in patients with AIDS and histoplasmosis. Am J Med 1992; 92: 153-160.
- Wheat LJ, Slama TG, Zeckel ML. Histoplasmosis in the Acquired Immune Deficiency Syndrome. Am J Med 1985; 78:203-210.
- Wheat LJ. Current diagnosis of histoplasmosis. Trends Microbiol 2003; 11:488-494



