

5

EL CASO DE INFECCIOSAS

Histoplasmosis crónica diseminada en un paciente no inmunocomprometido

Roberto A. Jiménez ¹

Ángela M. Tobón ²

Fernando Bedoya ³

Ángela Restrepo M. ⁴

RESUMEN

La histoplasmosis, micosis sistémica del Nuevo Mundo, es adquirida por inhalación de las propágulas del hongo *Histoplasma capsulatum*. El compromiso primario es pulmonar, pero luego se disemina a otros órganos. Casi siempre la infección es subclínica, aunque pueden presentarse síntomas leves.

-
1. Médico, investigador joven COLCIENCIAS - Corporación para Investigaciones Biológicas. Medellín, Colombia. S.A.
 2. Médica internista, docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Investigadora, Corporación para Investigaciones Biológicas. Medellín, Colombia. S.A.
 3. Médico internista, neumólogo, docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia. S.A.
 4. M.D. Ph.D., Microbiología, directora Científica, Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) Medellín, Colombia. S.A.

Realizado en la Corporación para Investigaciones Biológicas. • Medellín, Colombia. S.A.

Separatas: Corporación para Investigaciones Biológicas

Cra. 72A # 78B - 141. Tel. (574) 441-0855 Fax: (574) 441-5514 • Medellín – Colombia S.A

E-mail: robertojimenez@hotmail.com

Un paciente de 35 años consultó por malestar general, pérdida de peso y tos no productiva de 3 meses de evolución, así como por lesiones mucocutáneas. Los exámenes de laboratorio fueron normales, y los estudios radiológicos pulmonares mostraron algunos infiltrados intersticiales y leve compromiso hiliar. La búsqueda para bacilos BAAR fue negativa; se realizó broncoscopia y también una biopsia de mucosa oral. Esta última reveló la presencia de levaduras compatibles con *H. capsulatum* y, posteriormente, los cultivos fueron positivos. Con el diagnóstico de histoplasmosis crónica diseminada (HCD), se inició tratamiento con ketoconazol, 200 mg/12 horas. La mejoría fue notable y a los ocho meses de tratamiento, el paciente se recuperó.

La HCD se observa regularmente en pacientes adultos no inmunocomprometidos; en nuestro medio suele ser confundida con la tuberculosis. Por ello, sería importante considerar la histoplasmosis en el paciente sintomático respiratorio.

Palabras clave: Histoplasmosis, tratamiento, diagnóstico diferencial.

ABSTRACT

Histoplasmosis a disorder of the New World is acquired by inhalation of the propagules produced by the fungus *Histoplasma capsulatum*. It is characterized by primary pulmonary involvement that promptly disseminates to other organs. The infection is mostly subclinical but can produce minor symptoms.

A 35 year-old male with no pathological records, consulted because of general malaise, weight loss and non-productive cough of 3 months duration. Two mucocutaneous lesions were also observed. Laboratory tests gave normal results and the lungs X-rays revealed only minor interstitial infiltrates and a slight involvement of the hilar region. Search for acid fast bacilli proved negative; a bronchoscopy and a biopsy of the external lesions were performed. Results of the latter revealed yeast cells compatible with *H. capsulatum*. Subsequently, cultures were positive for this fungus. With the diagnosis of chronic disseminated histoplasmosis (CDH), treatment with ketoconazole, 200 mg BID was initiated. The patient responded and 8 months after diagnosis, he improved markedly.

CDH is seen regularly in the immunocompetent adult but its resemblance with tuberculosis leads to misdiagnosis. Consequently, the mycosis should be considered in the respiratory symptomatic adult patient.

Key words: Histoplasmosis; therapy, differential diagnosis.

Introducción

La histoplasmosis es una micosis de compromiso pulmonar primario, pero suele diseminarse a otros órganos, especialmente a los del sistema mono-nuclear-fagocítico. La infección se adquiere por inhalación de las propágulas infectantes del agente causal, el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, cuyo hábitat natural son los suelos, especialmente aquellos contaminados con excretas de aves y murciélagos. La enfermedad no es contagiosa de persona a persona, salvo en rarísimos casos de transmisión durante autopsias o por transplantes ^{1,2,21}.

A temperatura ambiente, el hongo adopta la apariencia de un moho provisto de micelios septados y que se reproduce por micro y macroconidias. En casi la totalidad de los casos, la inhalación de fragmentos de micelio, y especialmente de microconidias, da lugar a la infección. Estas últimas pueden alcanzar los alvéolos gracias a su pequeño tamaño (2-5 micras). En la mayoría de los casos, la infección pasa desapercibida o se manifiesta por síntomas respiratorios leves. La enfermedad es endémica en casi la totalidad del continente americano, ^{1,2,3,25} siendo más frecuente en agricultores, constructores, exploradores, espeleólogos, y últimamente se la ha descrito también en personas mayores jubiladas, que tienen ya mayor oportunidad para efectuar actividades al aire libre. ¹⁸ Las epidemias y los brotes limitados de histoplasmosis son frecuentes en las Américas, dada la frecuente inmigración de poblaciones no expuestas. ^{3,4,25} Por otra parte, la enfermedad puede ser diagnosticada en lugares no endémicos, en personas previamente infectadas, quienes pueden desa-

rollar histoplasmosis a partir de un foco primario inactivo pero inadecuadamente controlado. ^{11,12,16,17}.

Las manifestaciones clínicas son variadas (decaimiento, malestar general, cefalea, fiebre, escalofríos, mialgias, tos no productiva). Algunos pacientes experimentan malestar subesternal, relacionado con hipertrofia de los ganglios linfáticos mediastinales. Puede sobrevenir un derrame pleural. Los hallazgos físicos no son llamativos y comprenden estertores pulmonares, hepato y esplenomegalia. Radiológicamente, los pulmones presentan infiltrados neumónicos, a parches, que según el tamaño del inóculo infectante, pueden ser escasos, múltiples o confluentes. La adenopatía hiliar suele ser notoria en los niños. La diseminación hematógena es frecuente, como lo demuestran las lesiones residuales calcificadas del bazo y del hígado. Cuando la exposición es masiva, inclusive el hospedero normal puede verse afectado y presentar un síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto, el cual puede ser fatal. En algunos pacientes, y especialmente en mujeres jóvenes, se presenta eritema nodoso o multiforme, así como artralgias. ^{1,2}.

Los lactantes y los niños en edad escolar, ²⁰ así como los adultos mayores, ¹⁸ son más propensos a desarrollar primo-infecciones clínicamente manifiestas y con tendencia a la diseminación. ¹⁵ La enfermedad es un poco más frecuente en hombres que en mujeres, pero la proporción de infecciones subclínicas es igual para ambos sexos. No hay diferencias marcadas en cuanto a la raza. Existe una asociación importante con enfermedades malignas del sistema mononuclear-fagocítico (linfomas,

leucemias) y los variados tipos de inmunosupresión, iatrogénica o infecciosa, especialmente la debida al VIH; en este caso, la histoplasmosis cursa como una forma diseminada muy severa, lo que indica que se trata de una micosis oportunista.²

La histoplasmosis puede presentarse en varias formas clínicas, de acuerdo con el hospedero y el tamaño del inóculo infectante: aguda primaria, pulmonar crónica o cavitaria y diseminada progresiva. Además, los nódulos residuales (histoplasmosomas) y la fibrosis hacen parte del amplio espectro de formas clínicas que comúnmente llevan al médico a considerar otros diagnósticos, dejando el de histoplasmosis para último término. En forma general, se considera que la histoplasmosis puede simular a la tuberculosis, especialmente en las formas agudas, diseminadas y residuales. Así mismo, puede confundirse con procesos neoplásicos y linfomatosos.^{23,2}

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente de 35 años, natural y residente en Medellín, Colombia, sin antecedentes patológicos o familiares de importancia, tabaquismo moderado, sin historia laboral de riesgo, pues su ocupación es principalmente urbana en una compañía de transportes, y no relata viajes previos o actividades relacionadas con la creación de aerosoles infectantes.

El cuadro clínico empezó hace tres meses cuando experimentó escalofríos (pero no fiebre), astenia, odinofagia progresiva, pérdida de peso y malestar general, sin que fuera necesario suspender su trabajo. Pronto comenzó a notar la aparición de lesiones en la mucosa oral que le impedían

comer, así como tos con expectoración escasa, pero sin disnea. Igualmente, desde el inicio de los síntomas, el paciente había notado la aparición de una lesión nodular en la mejilla derecha, la cual aumentó de tamaño, terminó por ulcerarse y dio lugar a supuración.

El examen físico de ingreso reveló un paciente en aceptables condiciones físicas, asténico, pálido, consciente y orientado, sin dificultad respiratoria, signos vitales normales, afebril, sin síntomas neurológicos, abdomen blando sin hepatomegalia, múltiples adenopatías en cuello, y lesiones ulceradas en mucosa oral y en mejilla derecha.

Los exámenes paraclínicos no revelaron anomalías, y los estudios radiológicos mostraron algunos infiltrados intersticiales y leve compromiso hilar (**fig 1**). Las baciloscopias seriadas para BAAR fueron negativas, así como las pruebas presuntivas y confirmatorias para VIH. Se practicó fibrobroncoscopia, la que mostró lesiones granulomatosa en laringe, de las que se tomaron biopsias; igualmente, se obtuvieron muestras de lavado y cepillado bronquial, que se enviaron al laboratorio para micobacterias (BAAR), hongos (KOH), células malignas (PAP) y anatomía patológica.

Los informes de las biopsias reportaron inflamación granulomatosa crónica, pero sin identificar el posible agente. Sólo en la muestra de la mejilla, y con las coloraciones especiales (plata metenamina), se demostraron levaduras compatibles con *H. capsulatum*. El examen directo (KOH) fue negativo para hongos; sin embargo, los cultivos de mucosa oral permitieron el aislamiento de *H. capsulatum*. Las pruebas



Fig 1. Rayos x de tórax: Se observan infiltrados intersticiales y leve compromiso hiliar

inmunológicas revelaron que la prueba de fijación del complemento con histoplasmina era reactiva a diluciones mayores de 1:1024, y que la inmunodifusión en gel de agar presentaba la banda M de precipitado.

Los hallazgos anteriores permitieron establecer el diagnóstico de histoplasmosis crónica diseminada en un paciente aparentemente inmunocompetente. Tomando como base lo anterior, se estableció tratamiento con ketoconazol a razón de 200 mg cada 12 horas. Cuatro meses después, las lesiones mucocutáneas cicatrizaron, y el paciente se encuentra en buenas condiciones.

A pesar de una anamnesis cuidadosa, no fue posible determinar la posible fuente de infección, pero se podrían considerar dos posibilidades: en el lugar de residencia del paciente existen amplias zonas verdes que

facilitarían el contacto con excretas de aves y murciélagos; igualmente, podría mencionarse una inundación del lugar de trabajo, que humedeció un tapete viejo que allí había y que el paciente relacionó con el inicio del cuadro. Sin embargo, el tipo de histoplasmosis que sufría el paciente podría hacer pensar no en una forma aguda resultante de un contacto reciente, sino más bien en la reactivación endógena de un foco primario siguiente a inmunosupresión transitorio, no identificada, que hubiera permitido la reactivación del hongo.

DISCUSIÓN

La histoplasmosis pulmonar primaria es la forma más frecuente de histoplasmosis y la regla en los residentes de áreas endémicas. Se la conoce también como la forma epidémica. En personas inmunológicamente competentes, esta forma es asintomática y no ocasiona, aparentemente, ningún problema clínico. Suele ser detectada años después de ocurrida la primoinfección al demostrar reactividad cutánea retardada a la histoplasmina. Se presume que en estos casos el inóculo infectante fue pequeño y que las defensas celulares del hospedero fueron efectivas para controlar el microorganismo inhalado. En contraste, la histoplasmosis crónica diseminada, que ocurre en menos del 5% de los adultos inmunocompetentes, se acompaña de importantes manifestaciones clínicas.^{1,2,11 13.}

La diseminación puede ocurrir directamente a partir del foco pulmonar primario o posteriormente por reactivación endógena de un foco latente. El espectro de las manifestaciones clínicas es muy amplio y va desde formas fulminantes, semejantes a un choque séptico, hasta casos con

lesiones focales, limitadas, pero progresivas.^{1, 2, 14, 25}

La histoplasmosis crónica diseminada es la forma usual en los adultos. El compromiso del estado general es moderado y, en la mitad de los casos, aparecen lesiones localizadas en sitios diversos, pero con preferencia en la orofaringe (lengua, mucosa oral, paladar duro, laringe). Éstas tienden a ulcerarse, son infiltradas y de aspecto granulomatoso. En algunos pacientes pueden también ocurrir lesiones de la piel o de los genitales. Hay pérdida moderada de peso, fiebre ocasional y malestar general. Unos pocos pacientes presentan hepato-y/o esplenomegalia. Con frecuencia, las radiografías no revelan lesiones activas del pulmón. Con el transcurso de los años, la micosis progresa y afecta a otros órganos, tales como las suprarrenales, el tracto gastrointestinal, las meninges y, más ocasionalmente, otros órganos. En esta forma, la histoplasmosis es menos severa pero más crónica.^{1, 2, 11}

En el caso aquí presentado, los hallazgos clínicos concuerdan con los de la histoplasmosis diseminada progresiva publicados por Tobón et al.¹ para pacientes colombianos, a saber, anorexia, adenopatías múltiples, radiografías de tórax con cambios poco significativos y lesiones de piel y de mucosas.

En cuanto a la fisiopatogenia, la histoplasmosis progresiva diseminada está caracterizada por la intensa fagocitosis del parásito por los macrófagos del hospedero. Sin embargo, tal intensidad no conduce a la destrucción del hongo, ya que el hongo escapa al mecanismo de destrucción de tales células efectoras. Algunos pacientes, no todos, logran expresar un cierto

grado de inmunidad celular, manifestada en la formación de granulomas bien organizados, con o sin caseificación, como también en la adquisición de hipersensibilidad cutánea retardada. La reacción inflamatoria local facilita la movilización de los macrófagos alveolares, ya cargados con el hongo, hacia lugares distantes del pulmón, como el hígado y el bazo. Las lesiones pulmonares primarias y las secundarias de otros órganos se vuelven granulomatosas y, con el tiempo, se calcifican, deteniéndose allí el proceso. Cuando el huésped es incapaz de poner en marcha todas las defensas, la invasión micótica progresa hacia la formación de lesiones locales o hacia el compromiso amplio de varios órganos y sistemas.^{2, 6, 7, 8, 10, 13, 23.}

El mecanismo de defensa innata contra el hongo está mediado por los linfocitos T, tanto CD 4+ como CD8+, los cuales promueven la activación de los macrófagos. Los macrófagos alveolares son las principales células efectoras en la defensa contra el hongo. Por su parte, las levaduras se adhieren a ellas y son fagocitadas gracias a un sistema de receptores de superficie de la familia de las integrinas CD11/CD18, pero aún no se conoce el ligando respectivo en *H. capsulatum*. Al contrario de lo esperado, la levadura no es destruida, sino que logra multiplicarse rápidamente a nivel intracelular, impidiendo la acción de los mecanismos destructivos creados por la fusión vacuola fagocítica-lisosoma, modificando el pH y el metabolismo interno del hongo. Adicionalmente, se conoce que citoquinas como el TNF- α , la IL-12, el IFN- γ y los componentes reactivos del nitrógeno como el óxido nítrico (ON), son determinantes para la formación del granuloma,

el cual representa la respuesta tisular contra el hongo, ya que, finalmente, es allí donde logrará detenerse el crecimiento del hongo.^{2, 6, 7, 8, 10, 13, 23, 27}

En resumen, la respuesta protectora contra la infección primaria por *H. capsulatum* es compleja y multifactorial, y depende de una delicada y coordinada interacción entre macrófagos y células T.²

En cuanto al diagnóstico, existe una gran variedad de métodos que permiten orientar el diagnóstico; entre ellos, se encuentran los exámenes básicos para determinar el estado inmune del paciente y las imágenes radiológicas para demostrar el grado de compromiso pulmonar. Para el diagnóstico etiológico, la mayoría de las pruebas existentes son efectivas, pero tienen diversa cobertura. El examen directo con KOH es muy pobre, pero la utilización de coloraciones especiales, como son Giemsa, Gomori (plata metenamina) o plata de Grocott facilitan ver las levaduras del hongo. Por su parte, la histopatología es recomendable siempre que se utilicen las anteriores coloraciones. Los cultivos en medios para hongos (Sabouraud, MycoGel), suplementados con antibióticos, son el método más confiable para establecer el diagnóstico, pero en la mayoría de los casos, se requieren 3 - 4 semanas para revelar la presencia de colonias. Su sensibilidad se ve afectada por el número de especímenes recolectados (se recomiendan 3 o más), el origen de la muestra (esputos, exudados) y la carga infecciosa del paciente. Los hemocultivos pueden ser de utilidad, pero su sensibilidad es baja, salvo en pacientes VIH, en los que frecuentemente se demuestra la diseminación hematogena del hongo.^{1, 16, 25.}

La prueba cutánea se ha usado para determinar la exposición al hongo y es útil como herramienta epidemiológica pero no como herramienta diagnóstica, ya que la prevalencia de pruebas positivas en personas normales que habitan áreas endémicas puede ser alta.^{2, 25}

La medición de anticuerpos mediante pruebas inmunológicas es de gran utilidad, ya que aquéllos pueden ser detectados en más del 60% de los pacientes, 2-5 semanas después de la infección. Se tienen a disposición en nuestro medio la inmunodifusión en gel de agar (detección de bandas H y M) y la fijación del complemento con histoplasmina, cuya utilidad no sólo es diagnóstica (títulos > 1:32), sino también pronóstica durante el período de seguimiento del tratamiento. Adicionalmente, existe una gran variedad de pruebas diferentes para la detección de antígenos,^{16.} ensayos inmunoenzimáticos tipo ELISA, radioinmunoensayos y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR); esta última no es ampliamente usada en el ambiente clínico. Estas pruebas indirectas deben acompañarse siempre de métodos como cultivos y biopsias.^{1, 2, 9, 11, 16.}

En este caso en particular, en varias notas de evolución de la historia, apareció la opción diagnóstica de una tuberculosis, debido a los síntomas similares que comparte con la histoplasmosis y porque esta micosis se presentó en un paciente no inmunocomprometido. Por ello invitamos a pensar en la posibilidad diagnóstica de histoplasmosis en el paciente sintomático respiratorio y a seguir los algoritmos propuestos para el diagnóstico de estas entidades (**fig 2.**)^{1, 25.}

Tratamiento

Los tratamientos disponibles son variados y deben hacerse según la forma clínica de la enfermedad y, en nuestro medio, de la disponibilidad de medicamentos. Con el advenimiento de los derivados azólicos orales, y en el caso concreto de la histoplasmosis, el itraconazol y el ketoconazol se han convertido en drogas de primera línea en el tratamiento de las micosis, porque han mostrado ser más eficaces y seguros en el manejo de las formas sistémicas cuando es posible la vía oral, reduciendo la morbilidad y la mortalidad.^{1,9,12,25} Estas drogas requieren un seguimiento cuidadoso por el médico, por el buen número de interacciones medicamentosas importantes y por sus efectos colaterales, que aunque idiosincráticos y reversibles, pueden llegar a ser severos.

El itraconazol es el más recomendado; 200 – 400 mg/día como dosis de carga por 2-3 semanas y 100-200 mg/día por varios meses (3-12), dependiendo de la forma clínica, de la negativización de los cultivos y/o de la reducción significativa de los títulos en las pruebas inmunológicas.^{1, 25} En el caso particular del paciente aquí presentado, la elección del ketoconazol se debió a una situación de tipo administrativa derivada del régimen de seguridad social vigente.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Luz Elena Cano Restrepo, Ph.D., Corporación para Investigaciones Biológicas, por su asesoría al describir la patogénesis de la enfermedad. ■

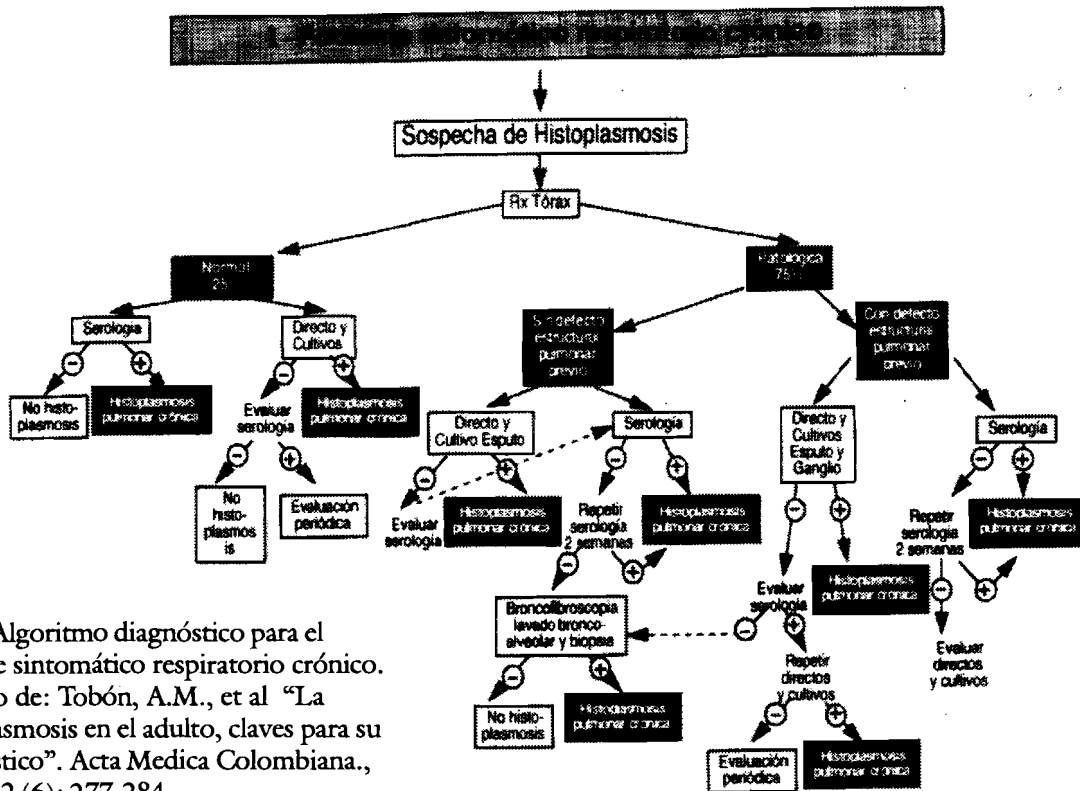


Fig 2: Algoritmo diagnóstico para el paciente sintomático respiratorio crónico. Tomado de: Tobón, A.M., et al "La histoplasmosis en el adulto, claves para su diagnóstico". Acta Médica Colombiana., 1997; 22 (6): 277-284.

REFERENCIAS

1. Tobón, A.M., Franco, L., Correa A.L., et al "La histoplasmosis en el adulto, claves para su diagnóstico". *Acta Médica Colombiana*, 1997; 22: 277-284.
2. Deepe, G. S., Jr. *Histoplasma capsulatum* En: Mandell Douglas and Bennett's eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 5ª ed. Philadelphia: Churchill livingstone; 2000. p. 2718-2733
3. Cruz, R.M., Álvarez-Sala, J.L. Enfermedad respiratoria del inmigrante. *Arch. Bronconeumol* 1998; 34: 344-352
4. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Outbreak of acute febrile respiratory illness among college students—Acapulco, Mexico, March 2001. *JAMA*. 2001; 285: 2850
5. Ashford, D. A., Rana, A.H., Kelley, M.F., Kaufman, L., Hutwagner, L. and McNeil, M.M. Outbreak of histoplasmosis among cavers attending the National Speleological Society Annual Convention, Texas, 1994. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 899-903.
6. Allendoerfer, R., G. S. Deepe, Jr. Blockade of endogenous TNF-alpha exacerbates primary and secondary pulmonary histoplasmosis by differential mechanisms. *J Immunol*. 1998; 160: 6072-82.
7. Allendoerfer, R. and G. S. Deepe, Jr. Regulation of infection with *Histoplasma capsulatum* by TNFR1 and -2. *J Immunol*. 2000; 165: 2657-64.
8. Allendorfer, R., G. D. Brunner, and G. S. Deepe, Jr. Complex requirements for nascent and memory immunity in pulmonary histoplasmosis. *J Immunol* 1999; 162: 7389-96.
9. Bregani, E.R., T. Van Tien., Ceraldi, T., Delfitto, C., Figini, G., Histoplasmosis: not only a tropical disease. *Recent Prog Med* 2000; 91: 396-401.
10. Cain, J. A. and G. S. Deepe, Jr.. Interleukin-12 neutralization alters lung inflammation and leukocyte expression of CD80, CD86, and major histocompatibility complex class II in mice infected with *histoplasma capsulatum*. *Infect Immun* 2000; 68: 2069-76.
11. Clyti, E., C. Aznar. Disseminated histoplasmosis detected by lingual and tonsillar erosions in an immunocompetent patient. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126: 709-11.
12. De Rosso, J. Q. and A. K. Gupta. Oral itraconazole therapy for superficial, subcutaneous, and systemic infections. A panoramic view. *Postgrad Med* 1999; Spec No: 46-52.
13. Deepe, G. S., Jr. Immune response to early and late *Histoplasma capsulatum* infections. *Curr Opin Microbiol* 2000; 3: 359-62.
14. Durkin, M., S. Kohler, Lemonte, A., et al.. Chronic infection and reactivation in a pulmonary challenge model of histoplasmosis. *J Infect Dis* 2001; 183: 1822-4.
15. Friskel, E., Klotz, S.A., Bartholomew, W., Dixon, A. Two unusual presentations of urogenital histoplasmosis and a review of the literature. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 189-91.
16. Gómez, B.L., Figueroa, J.I., Hamilton, A.J. et al. Development of a novel antigen detection test for histoplasmosis. *J Clin Microbiol*, 1997; 35:2618 - 2622
17. Hatakeyama, S., T. Kashiwayama, Cave-associated acute pulmonary histoplasmosis in two Japanese returning from Mexico. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2001; 39: 293-7.
18. Kauffman, C. A.. Fungal infections in older adults. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 550-5.
19. Klein, C. J., Dinapoli, R.P., Temesgen, Z., Meyer, F.B. Central nervous system histoplasmosis mimicking a brain tumor: difficulties in diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 803-7.
20. Lacaz, C., Del Negro, G.M., Vidal, M.S.M. et al. Atypical disseminated cutaneous histoplasmosis in an immunocompetent child, caused by an «aberrant» variant of *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1999; 41: 195-202.

21. Limaye, A. P., Connolly, P.A., Sagar M., et al. Transmission of histoplasma capsulatum by organ transplantation. *N Engl J Med* 2000; 343: 1163-6.
22. Mawhorter, S.D., Curley, G.V., Kursh, E.D., Farver, C.E. Prostatic and central nervous system histoplasmosis in an immunocompetent host: case report and review of the prostatic histoplasmosis literature. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 595-8.
23. Newman, S. L. Macrophages in host defense against *Histoplasma capsulatum*. *Trends Microbiol* 1999; 7: 67-71.
24. Porta, A. and B. Maresca Host response and histoplasma capsulatum/macrophage molecular interactions. *Med Mycol* 2000; 38: 399-406.
25. Wheat, J., Sarosi, G. McKinsey, D., et al.. Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 688-95.
26. Wu, L. A. and C. F. Thomas. 35-year-old man with fever, hemoptysis, and lymphadenopathy. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 651-4.
27. Zhou, P., B. L. Freidag,. Perforin is required for primary immunity to histoplasma capsulatum. *J Immunol* 2001; 166: 1968-74.