

Histoplasmosis diseminada en niños inmunocompetentes: reporte de dos casos en el departamento de Antioquia y revisión de la literatura

Disseminated histoplasmosis in immunocompetent children: Two-case report and literature review

Mussatyé Elorza¹, Santiago Atehortúa², Carlos Garcés¹, Andrea Restrepo¹, Mónica Trujillo¹

Resumen

La histoplasmosis diseminada en niños inmunocompetentes afecta, principalmente, a los menores de dos años. Los síntomas aparecen entre 3 y 17 días después de la exposición y la presentación clínica es exclusivamente aguda, progresiva y, de no ser tratada, 100 % letal. La fiebre, la pérdida de peso y la hepatoesplenomegalia, son los síntomas y signos más comunes. El choque, el síndrome de dificultad respiratoria aguda, la falla renal, la falla hepática y la coagulación intravascular diseminada, son las complicaciones que pueden llevar a la muerte. Las coloraciones especiales, la histopatología, el cultivo, la serología y las técnicas moleculares hacen parte de las ayudas diagnósticas disponibles en nuestro medio. Cuando es diseminada, el esquema de tratamiento de la histoplasmosis difiere del indicado en otras presentaciones clínicas y el uso de itraconazol o anfotericina B también varía según la gravedad de la infección. Dado que la histoplasmosis es endémica en Colombia, la siguiente presentación de casos busca recordar la importancia de considerar esta infección como una posibilidad diagnóstica siempre que estemos ante niños con fiebre prolongada.

Palabras clave: *Histoplasma capsulatum*, histoplasmosis, niños, anfotericina B.

Abstract

Disseminated histoplasmosis in immunocompetent children predominantly affects those under 2 years old. Symptoms usually appear 3 to 17 days after exposure and the clinical presentation is exclusively acute, progressive and becomes 100% deadly if untreated. Fever, weight loss and hepatosplenomegaly are the most common symptoms and signs. Shock, ARDS, renal and hepatic failure and DIC are the death leading complications. Histopathology, culturing, serology and molecular tests, among others, make part of the diagnostic workup available. When disseminated, the treatment for histoplasmosis differs from that of other clinical presentations and itraconazole and/or amphotericin B doses used in mild to moderate infections differ from the ones used in severe infections. Due to the fact that histoplasmosis is endemic in Colombia, the following presentation of cases seeks to emphasize the importance of considering this infection as a possible diagnosis whenever new cases of children with long-term fever show up.

Key words: *Histoplasma capsulatum*, histoplasmosis, children, amphotericin B.

Introducción

La histoplasmosis diseminada se puede presentar en niños inmunocomprometidos y en lactantes inmunocompetentes. El abordaje diagnóstico es complejo por la baja sospecha clínica y el difícil acceso a las pruebas diagnósticas necesarias, lo cual retrasa el inicio del tratamiento y se ve reflejado en alta morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes. Por esta razón, es de suma importancia para el médico clínico considerar esta enfermedad en niños que proceden de zonas

endémicas, con factores de riesgo epidemiológico y cuadro clínico sugestivo, hacer un enfoque diagnóstico correcto, y solicitar las pruebas de laboratorio acordes al estadio clínico y haciendo el diagnóstico diferencial con enfermedades de alta prevalencia, como la tuberculosis.

Caso 1. Se trata de un paciente de 18 meses, de sexo femenino, procedente de la zona rural del municipio de Nechí departamento de Antioquia. Consultó por tres meses de evolución de fiebre, diarrea, astenia, adinamia, pérdida de peso y he-

1 Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia

2 Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Recibido: 15/09/2011; Aceptado: 03/08/2011

Correspondencia: Mussatyé Elorza. Calle 78B N° 69-240, Medellín, Colombia. Teléfono: (574) 445-9000. Dirección electrónica: mussatyeh@hotmail.com

patoesplenomegalia. En el hospital local le practicaron un examen seriado de gota gruesa con resultados negativos, una ecografía abdominal que reportó un bazo aumentado de tamaño, de 14 x 15 cm, y un hemograma en el que se observó citopenia (anemia y trombocitopenia), motivo por el cual fue remitida a un hospital de III nivel para descartar un síndrome linfoproliferación.

Se le hizo un aspirado de médula ósea que fue normal, pero no se obtuvo muestra para histopatología. Además, como parte del estudio de fiebre prolongada y visceromegalias, se le ordenaron otros exámenes complementarios: IgM para virus de Epstein-Barr, citomegalovirus (CMV), toxoplasma, ELISA, VIH y los antígenos para el virus de la hepatitis B (HBV), todos con resultados negativos.

Se le practicó tomografía comutadorizada (TC) y radiografía de tórax, cuyos hallazgos se interpretaron como signos sugestivos de tuberculosis miliar (figura 1). Se tomó biopsia hepática que reportó inflamación granulomatosa crónica. Se le realizaron baciloscopias seriadas en jugo gástrico y cultivo para micobacterias, que fueron negativos. En el interrogatorio no se encontró contacto epidemiológico de tuberculosis.

Con estos hallazgos se le inició tratamiento antituberculoso tetraconjugado con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. Durante dos semanas persistió con fiebre y luego de recibir múltiples ciclos de antibióticos de amplio



Figura 1. Tomografía computadorizada de tórax: infiltrados de tipo miliar y nódulo pulmonar derecho.

espectro durante un mes sin ninguna mejoría, se remitió al Servicio de Infectología del Hospital Pablo Tobón Uribe.

Al ingreso a este hospital se encontró una paciente muy pálida, caquéctica, con adenomegalias generalizadas de menos de un cm de diámetro, móviles y no dolorosas, con ascitis y circulación colateral; el hígado era de consistencia dura, hasta 12 cm por debajo del reborde costal derecho y el bazo, hasta 16 cm por debajo del reborde costal izquierdo, que se palpaba en hipogastrio y fosa iliaca izquierda (figura 2).

Se le hizo una prueba de tuberculina cuya lectura fue de 0 mm.

Se le ordenó una prueba de Montenegro y serología para *Leishmania* spp. y *Toxocara* spp., que fueron negativas. Se solicitó serología para hongos que reportó una inmunodifusión reactiva para *Histoplasma* sp., con bandas M y H. Se revisaron las placas con coloraciones de hematoxilina y eosina, y plata metenamina de la biopsia hepática, en la que se observaron múltiples levaduras en células gigantes.

Se inició tratamiento con anfotericina B, 1 mg/kg al día, y se trasladó a la unidad de cuidados intensivos pediátricos para monitorización. A los tres días de tratamiento aparecieron lesiones vesiculares generalizadas, algunas en sacabocado, sugestivas de compromiso cutáneo por histoplasmosis diseminada (figura 2).

Luego de una semana de tratamiento parenteral con anfotericina B, persistía febril, con trombocitopenia y deterioro progresivo, por lo cual se inició tratamiento parenteral con itraconazol. Después de dos semanas de tratamiento, la paciente evolucionó hacia falla orgánica multisistémica y falleció.

Caso 2. Se trata de un paciente de 23 meses de edad, de sexo femenino, residente en el área ur-

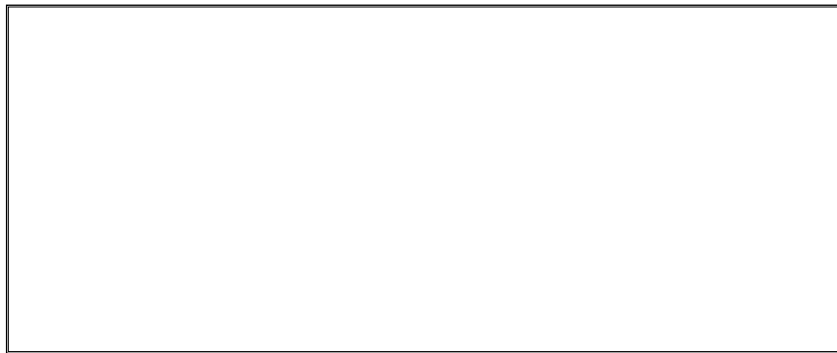


Figura 2. Lesiones en piel y hepatoesplenomegalia en paciente con histoplasmosis diseminada.

bana de Apartadó, Antioquia. Consultó por un cuadro clínico de tres meses de evolución consistente en fiebre intermitente de predominio nocturno, hiporexia, pérdida de peso (3 kg), rinorrea ocasional y tos seca. Hizo múltiples consultas al hospital local y recibió tratamiento ambulatorio con antibióticos, sin mejoría. Por la persistencia de la fiebre, aparición de hepatoesplenomegalia e inicio de dificultad respiratoria progresiva, fue remitida al Hospital Pablo Tobón Uribe.

Al ingreso se encontró en regulares condiciones generales, con signos carenciales, pálida, febril, con adenomegalias en cuello, adheridas y de consistencia dura, moderado esfuerzo respiratorio, y bazo palpable de ocho cm por debajo del reborde costal izquierdo.

En los exámenes de laboratorio se encontró pancitopenia y la ecografía abdominal confirmó la hepatoesplenomegalia. Los hemocultivos, la IgM para virus de Epstein-Barr, la IgM para CMV, la IgM para *Toxoplasma* sp., la ELISA para VIH y los antígenos para VHB, fueron negativos.

Se hizo aspirado y biopsia de médula ósea que descartaron neoplasia maligna, pero reportaron inflamación granulomatosa crónica y levaduras indicativas de *Histoplasma* sp.

Se inició tratamiento con anfotericina B, 1 mg/kg al día. A las 24 horas de tratamiento, presentó coagulación intravascular diseminada y falla respiratoria secundaria a hemorragia alveolar; requirió intubación, asistencia respiratoria me-

cánica, y soporte con transfusiones e inotrópico. A pesar del tratamiento, progresó hacia la falla orgánica múltiple y falleció.

Histoplasmosis diseminada en niños

La histoplasmosis es una micosis endémica causada por el hongo *Histoplasma capsulatum*. Es la causa más común de enfermedad pulmonar invasiva por hongos en humanos. Las presentaciones graves son más frecuentes en pacientes con alteraciones en la respuesta inmunitaria celular ^(1,2). Hasta hace algunos años y de manera clásica *H. capsulatum* se dividía en tres variedades: la var. *farciminosum* patógeno en caballos en el norte de África y dos que producían enfermedad en humanos, *H. capsulatum* var. *capsulatum* encontrada en norte y sur América y la var. *duboisii* que causaba histoplasmosis africana. Sin embargo, y gracias a las herramientas de biología molecular, actualmente este hongo está agrupado en ocho "clades" que incluyen los aislamientos que anteriormente se clasificaban en las tres variedades ⁽³⁾.

Es un hongo dimorfo en el cual la temperatura induce el cambio de la forma de micelios o conidias (menos de 35 °C) a la forma de levadura en los tejidos (más de 35 °C); esta transformación es un requisito inicial para la patogenia ^(4,5).

La fase de micelios puede producir dos tipos de conidias: macroconidias tuberculadas, que miden de 8 a 15 µm, y microconidias, con un

tamaño de 2 a 4 μm de diámetro; estas últimas se consideran la forma infecciosa. La fase de levadura se desarrolla como pequeñas células con gemaciones de dos a cuatro μm de diámetro dentro de los macrófagos ⁽⁶⁾.

El hongo crece mejor en suelos con alto contenido de nitrógeno, especialmente aquellos enriquecidos con guano de murciélago o estiércol de aves. La manipulación de material contaminado hace que se produzcan aerosoles que contienen las microconidias de *H. capsulatum* presentes en dicho material; de esta forma, pueden ser inhaladas, alcanzar el alvéolo y ser ingeridas por los macrófagos tisulares, donde se transforman en levaduras. Es una enfermedad que no se transmite de persona a persona y no se requiere aislamiento de los pacientes.

Las levaduras se multiplican y, finalmente, lisan el macrófago, liberando nuevas levaduras. A partir del pulmón la infección se extiende a los ganglios linfáticos regionales y, desde allí, a otros órganos por medio de la sangre. Para destruir las levaduras intracelulares e impedir su propagación, es necesaria la participación de la respuesta inmunitaria celular para la activación de los macrófagos por los linfocitos T CD4+ ^(4,7).

A partir de las dos primeras semanas se desarrolla una respuesta inmunitaria específica mediada por linfocitos T, la cual es capaz de controlar y localizar la infección, formando granulomas que en ocasiones se caseifican y con el tiempo pueden calcificarse ^(4,7).

Las manifestaciones clínicas dependen del tamaño del inóculo, del estado inmunitario del huésped, de su exposición previa al microorganismo y de la virulencia de la cepa del hongo. La mayoría de las personas infectadas son asintomáticas. Cuando aparecen los síntomas, generalmente empiezan 3 a 17 días después de la exposición, con un promedio de 10 días ⁽⁷⁾.

En individuos inmunocompetentes, y dependiendo del tamaño del inóculo, la infección se resuelve espontáneamente, pero en pacientes inmunosuprimidos o niños menores de dos años, en los cuales el sistema inmunitario es incapaz de controlar la infección, ésta progresa y produce histoplasmosis diseminada de evolución variable, que va desde cuadros agudos o fulminantes hasta procesos con evolución subaguda o tendencia a la cronicidad ^(8,9).

La histoplasmosis diseminada se produce por la continua replicación de *H. capsulatum* en múltiples órganos y excluye la diseminación transitoria inicial en la primoinfección que es limitada por la respuesta inmunitaria celular.

En adultos se clasifica en aguda, subaguda y crónica, pero en niños lactantes ocurre exclusivamente de forma aguda, progresiva y con amenaza de la vida (100 % fatal sin tratamiento). Los síntomas se desarrollan de 1 a 12 semanas y se presenta en lactantes inmunocompetentes o en niños con inmunodeficiencias ^(8,9).

La fiebre, la pérdida de peso y la hepatoesplenomegalia son los síntomas y signos más comunes. La infección compromete, principalmente, el sistema retículo-endotelial, siendo también frecuente la diseminación a la mucosa orofaríngea en forma de placas, nódulos o úlceras, que se presentan en la cuarta parte de casos; al sistema gastrointestinal, donde se manifiesta como masas o ulceraciones que causan dolor, sangrado, perforaciones o mala absorción; a los pulmones, a la piel y a las glándulas suprarrenales. El choque, el síndrome de dificultad respiratoria aguda, la falla renal, la falla hepática y la coagulopatía intravascular diseminada pueden presentarse en el curso de la enfermedad como complicaciones y causa de muerte. El compromiso del sistema nervioso central ocurre en 5 a 20 % de los casos y se presenta como meningitis crónica o lesiones cerebrales focales ^(9,10).

Diagnóstico. El método de referencia para la confirmación del diagnóstico es el cultivo. Para

Tabla 1. Diagnóstico de la histoplasmosis

Prueba	Resultados	Paciente inmuno competente	Paciente inmuno deficiente
Fijación de complemento [a]	≤1:8	-	+
	1:16	+	++
	≥1:32	++	[-]
Inmunodifusión [a]	M - H negativo	-	+
	M presente	+	++
	H presente	++	++
	M - H presente	++	[-] [b]
Antígeno urinario	Negativo	[-] [b]	+++[c]
	Positivo	+++[c]	-
Hallazgos histológicos	Negativo	-	++
Nódulo/masa	Granulomas No levaduras	++	+++
Órgano infectado	Granulomas Levaduras	+++	[-]
	No se observan	[-]	+++[c]
Médula ósea/sangre	Levaduras	+++[c]	[-]
	Negativo	[-]	+++
Cultivo de cualquier sitio	Positivo	+++	+++[c]
	Positivo	+++[c]	+++
Cultivo de médula ósea/sangre	Positivo	+++	

[-] No excluye infección; -: infección reciente poco probable (≤ 5 %); +: posible; ++: muy sugestiva; +++: confirma infección aguda; M: banda M; H: banda H

a. Seroconversión confirma infección aguda; b. Infección diseminada poco probable; c. Alta sospecha de infección diseminada

Reproducido con autorización de: Kleiman MB. *Histoplasma capsulatum* (histoplasmosis). In: Long S, editor. Principles and practice of pediatric infectious diseases. Third edition. Churchill Livingstone, New York 2008, pag:1201

la aproximación diagnóstica es indispensable la sospecha clínica de la infección como su posible forma de presentación, sin la cual no se hacen las pruebas necesarias para confirmarlo (tabla 1).

Examen en fresco y coloraciones especiales.

El examen en fresco tiene poca utilidad. Las coloraciones como la de Wright, Giemsa y el ácido peryódico de Schiff (PAS), en muestras de lavado broncoalveolar, esputo inducido, raspado de lesiones en piel y extendido de aspirado de médula ósea, permiten visualizar las levaduras intracelulares en macrófagos y en células fagocitarias, aunque presentan una sensibilidad inferior a 50 %, dependiendo de la forma clínica de la micosis ⁽¹¹⁾.

Histopatología. Se pueden observar levaduras intracelulares en los tejidos mediante coloraciones especiales, como de Giemsa, hematoxilina y eosina, y plata metenamina; esta última es la

coloración más sensible en las formas diseminadas, pero no en las infecciones primarias de resolución espontánea. El aspirado de médula ósea es positivo a la tinción de plata metenamina en 75 % de los casos de diseminación ⁽⁷⁾.

Cultivo. Se puede aislar a partir de muestras de esputo, lavado broncoalveolar, exudado de lesiones de piel o mucosas, sangre y médula ósea. El crecimiento es lento, por lo cual los cultivos se deben conservar hasta por 12 semanas. Los hemocultivos mediante el sistema de lisis por centrifugación pueden ser positivos en las formas diseminadas. La combinación de cultivos, hemocultivos y mielocultivos, aumenta la sensibilidad hasta 85 % ^(12,13).

Fijación del complemento. Busca detectar anticuerpos fijadores de complemento específicos contra el hongo, utilizando antígenos de la forma de micelios y de levadura. Los títulos ma-

yores de 1:32 son indicativos de histoplasmosis activa. Tiene una sensibilidad de 72,8 a 94,3 % y una especificidad hasta de 80 % ⁽¹¹⁾.

Inmunodifusión en gel agar. Tiene una especificidad mayor de 95 %. Su sensibilidad depende del estado inmunitario del paciente (capacidad de producir anticuerpos). En pacientes inmunocompetentes puede permanecer positiva tiempo después de la resolución de los síntomas. Para la prueba se utiliza el antígeno de las glucoproteínas H y M del hongo. La banda M está presente en 25 % de los pacientes a las cuatro semanas y en 86 % a las seis semanas. No distingue entre infección antigua o infección aguda reciente: persiste positiva 18 a 36 meses después de la recuperación. La banda H, por el contrario, sugiere una infección activa. Sólo 10 % de los pacientes presentan bandas H y M positivas simultáneamente ^(7, 13).

Determinación de antígenos. Detecta el antígeno del polisacárido del hongo en suero (antigenemia), en orina (antigenuria) y en líquido de lavado broncoalveolar, mediante radioinmunoanálisis e inmunoanálisis enzimático (ELISA) de inhibición y captura. Es útil en las formas pulmonares agudas por inóculos grandes, cuando todavía no se pueden detectar anticuerpos, en pacientes inmunocomprometidos, y como seguimiento del tratamiento. Las muestras de orina tienen mayor sensibilidad, hasta 90 % en enfermedad diseminada ⁽¹³⁾.

Las pruebas serológicas tienen como limitaciones principales, la demora o la disminución de la producción de anticuerpos, las reacciones cruzadas con otras micosis y los falsos positivos por infecciones anteriores.

La prueba cutánea con histoplasmina no es útil para fines diagnósticos.

Pruebas moleculares. En la última década se han desarrollado varias técnicas basadas principalmente en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y sus diferentes modificaciones, como la PCR en

tiempo real, las cuales tienen como principal ventaja su mayor sensibilidad (95,4 %) y el menor tiempo requerido para su realización: 1 día frente a 31 días en comparación con el cultivo ⁽¹⁴⁾. Recientemente, investigadores de la Corporación para Investigaciones Biológicas validaron, en muestras clínicas, una prueba de PCR anidada que amplifica una secuencia de la proteína específica de *H. capsulatum* de 100 kDa (Hc100 PCR), la cual presentó una sensibilidad de 100 % y una especificidad de 92,4 %, comparada con controles negativos ⁽¹⁵⁾.

Teniendo en cuenta que estas técnicas no reemplazan los métodos convencionales, podrían ser útiles para alcanzar un diagnóstico preciso y oportuno en casos seleccionados, como pacientes con compromiso inmunitario y sospecha de enfermedad diseminada.

Tratamiento. El tratamiento de la histoplasmosis diseminada en niños es la anfotericina B, 1,0 mg/kg al día durante cuatro a seis semanas o dos a cuatro semanas, seguidas de itraconazol a dosis de 2,5 a 5 mg/kg cada 12 horas (dosis máxima de 400 mg al día) hasta completar tres meses de tratamiento ^(16,17).

Seguimiento. Se deben medir los niveles séricos de itraconazol a las dos semanas de iniciado el tratamiento. La concentración ideal es menos de 1 mg/ml, las concentraciones por encima de 10 mg/ml son tóxicas ⁽¹⁶⁾. La detección del antígeno polisacárido de *H. capsulatum* en suero u orina por radioinmunoanálisis o inmunoanálisis enzimático, puede utilizarse para evaluar el resultado del tratamiento y para identificar recidivas en pacientes con infección por VIH ⁽¹⁶⁾. Se debe medir antes de iniciar el tratamiento, y a las dos semanas, al mes y cada tres meses, durante el tratamiento. Cuando se termina el tratamiento, se debe medir el antígeno urinario cada seis meses ⁽¹⁷⁾.

En los sitios donde no se disponga de esta técnica, el seguimiento se basa en los hallazgos clínicos, pues las pruebas serológicas que miden anticuerpos pueden permanecer positivas por varios meses.

Se debe considerar suspender el tratamiento con itraconazol en pacientes inmunosuprimidos, si han recibido más de un año de tratamiento, los cultivos son negativos y el antígeno urinario es menor de 4 U/ml⁽¹⁷⁾.

Referencias

1. Nosanchuk JD, Gacser A. *Histoplasma capsulatum* at the host-pathogen interface. *Microbes Infect*. 2008;10:973-7.
2. Tobón AM, Agudelo CA, Rosero DS, Ochoa JE, De Bedout C, Zuluaga A, et al. Disseminated histoplasmosis: A comparative study between patients with acquired immunodeficiency syndrome and non-human immunodeficiency virus-infected individuals. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73:576-82.
3. Kasuga T, White TJ, Koenig G, McEwen J, Restrepo A, Castañeda E, et al. Phylogeography of the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*. *Mol Ecol*. 2003;12:3383-401.
4. Holbrook ED, Rappleye CA. *Histoplasma capsulatum* pathogenesis: making a lifestyle switch. *Curr Opin Microbiol*. 2008;11:318-24.
5. Klein BS, Tebbets B. Dimorphism and virulence in fungi. *Curr Opin Microbiol*. 2007;10:314-9.
6. Brandt ME, Warnock D. Histoplasma, Blastomyces, coccidioides, and other dimorphic fungi causing systemic mycoses. In: Murray P, editor. *Manual of clinical microbiology*. Ninth edition. Washington DC. ASM Press.; 2007. p. 1857-73.
7. Deepe GS J. *Histoplasma capsulatum*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 7th edition. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2009. p. 3305-18.
8. Nandi-Lozano E, Newton-Sánchez O, Ávila-Figueroa C. Reporte de cinco casos pediátricos de histoplasmosis diseminada. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2006;63:47-54.
9. Leggiadro R, Barrett F, Hughes W. Disseminated histoplasmosis of infancy. *Pediatr Infect Dis J*. 1988;7:799-805.
10. Butler JC, Heller R, Wright P. Histoplasmosis during childhood. *Southern Medical Journal*. 1994;87:476-81.
11. Muñoz C, Cano LE, González A. Detección e identificación de *Histoplasma capsulatum* por el laboratorio: de los métodos convencionales a las pruebas moleculares. *Infectio*. 2010;14:145-58.
12. Swartzentruber S, Rhodes L, Kurkjian K, Zahn M, Brandt ME, Connolly P, et al. Diagnosis of acute pulmonary histoplasmosis by antigen detection. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1878-82.
13. Kauffman CA. Histoplasmosis: A clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:115-32.
14. Simon S, Veron V, Boukhari R, Blanchet D, Aznar C. Detection of *Histoplasma capsulatum* DNA in human samples by real-time polymerase chain reaction. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;66:268-73.
15. Muñoz C, Gómez BL, Tobón A, Arango K, Restrepo A, Correa MM, et al. Validation and clinical application of a molecular method for identification of *Histoplasma capsulatum* in human specimens in Colombia, South America. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17:62-7.
16. American Academy of Pediatrics. Histoplasmosis. In: Pickering LK, editor. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 373-5. Disponible en: <http://aapredbook.aappublications.org/cgi/content/full/2009/1/3.58>.
17. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;45:807-25.