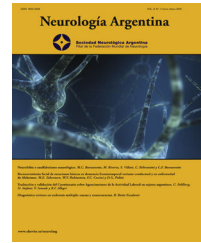




Sociedad Neurológica Argentina  
Filial de la Federación Mundial  
de Neurología

# Neurología Argentina

[www.elsevier.es/neurolarg](http://www.elsevier.es/neurolarg)



## Caso clínico

# Meningoencefalitis por *Histoplasma capsulatum*. Una complicación infrecuente de la histoplasmosis diseminada

Isabel Soto<sup>a</sup>, Jorge Correa<sup>a</sup>, María Florencia Villafañe Fioti<sup>a</sup>, Fernando Messina<sup>b</sup>,  
Gabriela Santiso<sup>b</sup> y Marcelo Corti<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad 10, División B, VIH-Sida, Hospital de Infecciosas F.J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Unidad de Micología, Hospital de Infecciosas F.J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

<sup>c</sup> División B, VIH-Sida, Hospital de Infecciosas F.J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de diciembre de 2022

Aceptado el 13 de marzo de 2023

On-line el 8 de mayo de 2023

Palabras clave:

Histoplasmosis

Meningoencefalitis

Líquido cefalorraquídeo

VIH

Sida

## R E S U M E N

La histoplasmosis es una micosis endémica, frecuente en las Américas, causada por un hongo dimórfico, *Histoplasma capsulatum*. El compromiso pulmonar es la forma más frecuente de presentación clínica, pero la enfermedad diseminada aguda o subaguda con lesiones en piel y la mucosa bucal puede ocurrir en el contexto de pacientes con alteraciones de la respuesta inmune celular, es especial aquellos infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El compromiso del sistema nervioso central ocurre solo en 5 a 10% de los pacientes con enfermedad diseminada. La forma clínica más común es la meningoencefalitis basal subaguda o crónica. El diagnóstico debe sospecharse en todos los pacientes con meningitis linfocitaria crónica procedentes de áreas endémicas.

© 2023 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Meningoencephalitis due to *Histoplasma capsulatum*. A rare complication of disseminated histoplasmosis

### A B S T R A C T

Histoplasmosis is a common endemic in the Americas, that is caused by the dimorphic fungi, *Histoplasma capsulatum*. Pulmonary involvement is the most frequent clinical presentation of the disease, but disseminated acute or subacute infection, with skin and oral mucosal lesions, can happen in association with impaired cellular immunity, particularly human immunodeficiency virus (HIV) infection. Central nervous system infection occurs in only 5%

Keywords:

Histoplasmosis

Meningoencephalitis

Cerebrospinal fluid

HIV

AIDS

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [marcelocorti@fibertel.com.ar](mailto:marcelocorti@fibertel.com.ar) (M. Corti).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2023.03.002>

1853-0028/© 2023 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

to 10% of patients with disseminated histoplasmosis. The most common clinical form is a subacute or chronic basal meningitis. The diagnosis should be considered in all patients with chronic lymphocytic meningitis in endemic regions.

© 2023 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La histoplasmosis es una de las micosis endémicas más frecuentes del continente americano y continúa representando un importante problema de salud pública en muchos países de América Central y del Sur<sup>1</sup>. La primera descripción de un caso de histoplasmosis en un ser humano data de 1905, durante la construcción del canal de Panamá. Samuel Darling observó la presencia de microorganismos intracelulares en los tejidos de este paciente, especialmente los pulmones, durante la autopsia<sup>2</sup>. Darling denominó a estos organismos capsulados, similares a plasmidios, que invadían el citoplasma de los histiocitos, con el nombre de *Histoplasma capsulatum*<sup>3</sup>. En 1912, *H. capsulatum* fue identificado correctamente como un hongo y en 1934 se demostró su dimorfismo<sup>4,5</sup>. Se describen dos especies patógenas para el ser humano: *H. capsulatum var duboisii*, endémica de África e *H. capsulatum var capsulatum*, endémica en las Américas<sup>6</sup>. Se presenta un paciente que desarrolló una meningoencefalitis (M/E) por *H. capsulatum* como manifestación infrecuente de la histoplasmosis diseminada.

## Caso clínico

Paciente varón de 40 años, con antecedentes de diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) el año previo a su internación actual, en el contexto de histoplasmosis diseminada. En ese momento, el paciente presentaba lesiones cutáneas cuya escarificación con tinción de Giemsa permitió observar levaduras compatibles con *H. capsulatum*. La tomografía computarizada (TC) de tórax mostró un infiltrado micronodulillar de aspecto miliar compatible con compromiso pulmonar por la enfermedad fúngica. Al momento de la consulta se encontraba en tratamiento con itraconazol a la dosis de 400 mg/día, profilaxis primaria para neumocistosis con trimetoprima/sulfametoxazol (TMS) trisemanal y tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) con base en abacavir, lamivudina y dolutegravir a dosis habituales. Un mes antes había estado internado por un cuadro similar al que motivó su ingreso actual y siendo externado en esa oportunidad con diagnóstico de meningoencefalitis a cefalorraquídeo (LCR) claro de etiología desconocida. Del interrogatorio surgió que el paciente evidenciaba mala adherencia al tratamiento antirretroviral y las profilaxis indicadas.

Ingresa por cefalea, mareos, trastorno del equilibrio, somnolencia y desorientación temporal. El examen clínico reveló oftalmoplejía internuclear (OIN) con topografía en tronco encefálico a derecha, compromiso del fascículo longitudinal medial (FLM) y paresia braquio-crural izquierda moderada. Los parámetros de análisis clínicos de ingreso fueron:

hematocrito: 32%, hemoglobina: 11,60 g/dL, recuento de leucocitos: 4.300/mm<sup>3</sup>, plaquetas: 274.000/mm<sup>3</sup>, glucemia 118 mg/dL, uremia 26 mg/dL, creatinemia 0,58 mg/dL, ionograma con hiponatremia, hepatograma dentro de parámetros normales. El recuento de linfocitos T CD4 + fue de 45 cél/μL y la carga viral plasmática para VIH 3.937 copias/mL, log<sub>10</sub> 3,6. La TC de tórax no mostró lesiones como sí se habían observado en la internación previa. La TC de cerebro fue normal. Se efectuó punción lumbar obteniéndose LCR claro, incoloro, con una presión de apertura de 25 cm de H<sub>2</sub>O, hipoglucorraquia (12 mg/dL), hiperproteorraquia (2,21 g/L) y pleocitosis de 123 cél/mm<sup>3</sup> con 98% de células mononucleares. En el examen directo con tinta china no se observaron levaduras capsuladas, en la tinción con Ziehl-Neelsen no se observaron bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR), la detección de *Mycobacterium tuberculosis* con GeneXpert<sup>®</sup> (Real Time PCR Kit-Biogene) fue negativa y en la coloración de Gram no se evidenciaron bacterias. La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR) en LCR para herpes virus y virus JC fue no detectable en ambos casos. El antígeno galactomanano de *Histoplasma capsulatum* en LCR fue de 0,344 ng/mL y en orina resultó con un valor de 0,440 ng/mL. Las serologías para *Toxoplasma gondii* y *Treponema pallidum* resultaron negativas. No hubo recuperación de microorganismos en los hemocultivos para hongos, BAAR y bacterias. La ecografía de la glándula tiroides y el nivel de hormona estimulante de la glándula tiroides (TSH) en sangre fueron normales. El ecocardiograma con Doppler de los vasos del cuello no mostró alteraciones hemodinámicas significativas. Una ecografía abdominal evidenció litiasis vesicular múltiple y pequeño lito en riñón derecho, sin visceromegalias. Se efectuó resonancia magnética (RM) de cerebro que mostró algunas imágenes puntiformes, levemente hiperintensas en T2, sin refuerzo luego de la administración del contraste. Se interpretaron como cambios isquémicos focales crónicos, a predominio de la sustancia blanca subcortical bifrontal. También se observaron lesiones secuelas isquémicas en pedúnculo cerebral derecho. El fondo de ojo no mostró alteraciones.

Con diagnóstico de meningoencefalitis basal por *H. capsulatum*, se indica tratamiento con anfotericina B (AMB) en su formulación liposomal por dos meses y luego fluconazol a la dosis de 800 mg/día. Evolucionó con buena respuesta clínica y neurológica y se externa, luego de tres meses de internación, con TARGA con base en tenofovir, lamivudina, dolutegravir, fluconazol 800 mg/día y profilaxis con TMS.

## Discusión

La histoplasmosis es una afección con una distribución geográfica muy amplia, que ha sido descrita en los cinco

continentes, con áreas de alta y baja endemicidad<sup>8</sup>. Diversos autores informaron sobre la infección natural por *H. capsulatum* en mamíferos silvestres, entre los que se encuentran diversas especies de murciélagos<sup>9-11</sup>. La obtención del hongo a partir de varias especies de quirópteros resulta de interés desde el punto de vista epidemiológico, debido a la ubicuidad y adaptabilidad de estos animales a diferentes ambientes, características que le permiten vivir en grandes urbes y alojarse en las viviendas en estrecho contacto con humanos<sup>12</sup>. El hábitat de *H. capsulatum* son cavernas, cuevas, minas, túneles, criptas, alcantarillas y casas abandonadas, en la mayoría de los casos relacionados con áreas rurales. Sin embargo, existen antecedentes de aislamientos en espacios abiertos de zonas urbanas donde el patógeno fue recuperado de excretas de aves en parques públicos, y de guano de murciélagos en unidades habitacionales<sup>13</sup>. El murciélago actúa como dispersor y reservorio de *H. capsulatum* en la ciudad de Buenos Aires, lo que podría justificar de alguna manera el aumento de casos de histoplasmosis diseminada observado entre pacientes inmunodeprimidos en esta urbe<sup>7,14</sup>. Las personas con diversos grados de compromiso de la inmunidad celular tienen mayor riesgo de presentar formas graves de histoplasmosis diseminada. La causa más común de la forma diseminada progresiva de la enfermedad es la infección por el VIH en el que se incluye como una afección marcadora de sida<sup>15</sup>. En Sudamérica, incluyendo la Argentina, la histoplasmosis es una enfermedad subdiagnosticada, a pesar de ser endémica y con alta prevalencia en pacientes inmunocomprometidos con síndrome febril<sup>16</sup>. Este hecho se debe, en parte, a que muchos de los síntomas son inespecíficos y se asemejan a los de la tuberculosis diseminada y a los de otras enfermedades que plantearían diagnósticos diferenciales alternativos, como micobacteriosis atípicas diseminadas y síndromes linfoproliferativos. Las nuevas técnicas de diagnóstico como la detección del antígeno galactomanano de *H. capsulatum* por ELISA en sangre y orina existen desde hace algunos años, pero no están disponibles en la mayoría de los países en vías de desarrollo<sup>17</sup>.

Las manifestaciones cutáneas o mucosas son muy frecuentes y permiten realizar un diagnóstico rápido mediante exámenes directos; en el Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz se comprobaron lesiones cutáneo-mucosas en 61% de los enfermos con sida e histoplasmosis, incidencia similar a la de otros países de Latinoamérica (38-85%) y mayor a la observada en EE. UU. (10%)<sup>18</sup>. En los pacientes VIH negativos, la frecuencia de lesiones mucocutáneas es similar<sup>19</sup>.

El compromiso del sistema nervioso central (SNC) es una complicación grave de la histoplasmosis diseminada aguda o subaguda y de la forma progresiva crónica en pacientes con alteraciones de la respuesta inmune celular. En los pacientes con sida, el SNC se compromete solo en 5 a 10% de los casos; las manifestaciones clínicas inespecíficas y similares a las de otras patologías oportunistas que pueden comprometer el SNC en estos pacientes retarda el diagnóstico y empeora el pronóstico<sup>20-22</sup>. En el Hospital Muñiz, en un estudio que incluyó pacientes internados con diagnóstico de histoplasmosis diseminada y sida, entre enero de 2005 y julio de 2019, solo se comprobaron cuatro casos de compromiso del SNC. Esto reflejó una incidencia de 1% inferior a la descrita en la literatura<sup>23</sup>. En forma similar, Nyalakonda et al. solo

identificaron cinco casos de histoplasmosis con compromiso del SNC entre los años 2004 y 2014<sup>24</sup>.

La manifestación clínica más común es la meningitis a LCR claro, con hiperproteíorraquia y pleocitosis mononuclear, lo que también se comprobó en el paciente que se comenta y en la serie descrita<sup>23</sup>. En esta serie el diagnóstico se confirmó en todos los casos por el cultivo del LCR con desarrollo de *H. capsulatum*. Los hemocultivos fueron positivos en dos pacientes y la radiografía de tórax mostró un patrón miliar solo en una paciente. Se detectaron anticuerpos específicos en suero en dos pacientes y solo en una en el LCR<sup>23</sup>. Más de 50% de los casos se presentan de esta manera, por lo que la histoplasmosis debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las meningitis de evolución subaguda o crónica y LCR claro con hiperproteíorraquia y pleocitosis mononuclear.

Se trata de una meningitis basal, con frecuente compromiso de pares craneales oculomotores (II, IV y VI). La fiebre prolongada y la cefalea crónica completan la sintomatología. Otras manifestaciones clínicas de la histoplasmosis a nivel del SNC incluyen encefalitis, mielopatía y lesiones de masa cerebral ocupante (abscesos) que pueden remedar tumores<sup>25,26</sup>. El paciente que se presenta desarrolló una OIN con paresia de la aducción del ojo derecho por compromiso del FLM a nivel del tronco encefálico. La OIN es un trastorno del movimiento ocular que afecta la mirada horizontal conjugada, lo que significa que los ojos son incapaces de moverse de forma simultánea y coordinada en el plano horizontal. Este hallazgo suele estar causado por una lesión en el tronco cerebral que afecta al FLM y se caracteriza por una alteración de la aducción ipsilateral a la lesión y un nistagmo de abducción contralateral a la lesión. La OIN es un diagnóstico clínico y se observa con frecuencia en la esclerosis múltiple, pero puede ser también debida a causas infecciosas (sífilis entre otras), como en este paciente, vasculares o metabólicas.

La detección de anticuerpos en el LCR contra *H. capsulatum* se comprueba en más de 70% de los pacientes con formas crónicas de la enfermedad, en tanto que la detección de antígeno galactomanano en ese fluido puede ser positiva en los pacientes con histoplasmosis del SNC, como pudo comprobarse en el paciente que se presenta<sup>27,28</sup>. La detección del antígeno galactomanano del *H. capsulatum* en orina, hallazgo comprobado en el paciente, confirma el diagnóstico de histoplasmosis diseminada. En estos casos la detección de antígenos permite realizar un diagnóstico temprano, incluso antes de que el microorganismo desarrolle en los medios de cultivo. También suele ser positiva mucho antes de la aparición de los anticuerpos. La orina es muestras validada para esta determinación<sup>29</sup>. La biopsia estereotáctica se indica para aquellos pacientes con histoplasmosis del SNC<sup>30,31</sup>.

En todos los pacientes debe descartarse la existencia de otras localizaciones de la enfermedad fúngica diseminada. Más de 60% de los enfermos presenta compromiso pulmonar bajo la forma de infiltrados miliares o adenopatías mediastinales. La ecografía abdominal o la TC pueden mostrar hepatoesplenomegalia, compromiso de las suprarrenales o conglomerados ganglionares retroperitoneales<sup>19,30</sup>.

El tratamiento habitual y recomendado de los pacientes con histoplasmosis diseminada asociada con el sida incluye el uso de AMB e itraconazol<sup>20-22</sup>. El uso de AMB liposomal (AMB-L) durante un mes seguida de itraconazol por vía oral durante

un año, se asoció con buena respuesta clínica y sobrevida<sup>22,32</sup>. La supervivencia es mejor cuando se utiliza AMB, especialmente la formulación liposomal, como tratamiento inicial<sup>22</sup>. El mejor triazólico antifúngico a utilizar es motivo de discusión. Si bien el fluconazol alcanza excelente concentración en el LCR, los resultados obtenidos no son mejores en comparación con el itraconazol, a pesar de la inadecuada llegada de este al SNC. Esto puede estar en relación con el hecho de que el tratamiento incluye otras localizaciones de la enfermedad en las que el itraconazol es de elección. El paciente que se describe recibió fluconazol, con posterioridad al tratamiento de inducción con AMB liposomal, con buena respuesta clínica. Voriconazol puede ser otra alternativa terapéutica en relación con su buena concentración en SNC, pero con un costo mucho mayor<sup>22,32,33</sup>. El seguimiento de los pacientes con histoplasmosis del SNC debe ser estricto por al menos un año de finalizada la terapia. Wheat et al. comprobaron una tasa de recaídas de 6% luego del año de control<sup>22</sup>. La mortalidad es mayor en los pacientes inmunocomprometidos, en especial aquellos con enfermedad VIH/sida<sup>23</sup>. La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) puede mejorar el pronóstico de estos pacientes.

En conclusión, la histoplasmosis debe incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes VIH positivos con diagnóstico de meningoencefalitis a LCR claro, en especial cuando no se identifican otros microorganismos más comunes en esta población. Se recomienda el uso de AMB, en especial en su formulación liposomal, como tratamiento de inducción durante un tiempo prolongado, seguida de itraconazol, fluconazol o voriconazol por sus mejores concentraciones en SNC<sup>33</sup>.

## Financiación

Este trabajo no recibió ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Nacher M, Couppié P, Epelboin L, Djossou F, Demar M, Adenis A. Disseminated histoplasmosis: fighting a neglected killer of patients with advanced HIV disease in Latin America. *PLoS Pathog.* 2020;16:e1008449.
- Darling ST. A protozoon general infection producing pseudotubercles in the lungs and focal necrosis in the liver, spleen and lymph nodes. *JAMA.* 1906;46:1283-5.
- Chaves-Carballo E. The tropical world of Samuel Taylor darling: parasites pathology and philanthropy. Portland, OR: Sussex Academic Press; 2007.
- Da Rocha-Lima H. Histoplasmosis und epizootische lymphangitis. *Arch Schiffs Tropenhyg.* 1912;16:79-85.
- De Monbreun WA. The cultivation and cultural characteristics of Darling's *Histoplasma capsulatum*. *Am J Trop Med.* 1934;14:93-125.
- Arauz AB, Papineni P. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin N Am.* 2021;35:471-91.
- Canteros CE, Iachini RH, Rivas MC, Vaccaro O, Madariaga J, Galarza R, et al. Primer aislamiento de *Histoplasma capsulatum* de murciélago urbano *Eumops bonariensis*. *Rev Argent Microbiol.* 2005;37:46-56.
- Adenis A, Aznar C, Couppié P. Histoplasmosis in HIV-infected patients: a review of new developments and remaining gaps. *Curr Trop Med Rep.* 2014;1:119-28.
- Di Salvo AF, Ajello L, Palmer JW Jr, Winkler WG. Isolation of *Histoplasma capsulatum* from Arizona bats. *Am J Epidemiol.* 1969;89:606-14.
- Emmons CW. Association of bats with histoplasmosis. *Public Health Rep.* 1958;73:590-5.
- González-Ochoa A. Relaciones entre el hábitat del murciélago y el *Histoplasma capsulatum*. *Rev Inst Salubr Enferm Trop Mex.* 1963;23:81-6.
- Vaccaro OB, Varela EA. Quirópteros de la ciudad de Buenos Aires y de la Provincia de Buenos Aires, Argentina. *Rev Mus Argentino Cienc Nat.* 2001;3:181-93.
- Taylor ML, Rodríguez-Arellanes G, Romero-Martínez R. Diversidad de cepas de *Histoplasma capsulatum*. En: Méndez Tovar LJ, López-Martínez R, Hernández-Hernández F, editores. *Actualidades en Micología Médica. Contenido temático del cuarto diplomado en Micología Médica.* México, D.F.: Facultad de Medicina, UNAM; 2002. p. 275-84.
- Bava AJ. Histoplasmosis in the Muñiz Hospital of Buenos Aires. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1995;37:531-5.
- Centers for Disease Control (CDC). Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious Diseases. *MMWR Suppl.* 1987;36:1S-5S.
- Nacher M, Adenis A, Mc Donald S, Do Socorro Mendonca Gomes M, Singh S, Lopes Lima I, et al. Disseminated histoplasmosis in HIV-infected patients in South America: A neglected killer continues on its rampage. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e2319.
- Wheat L, Kohler R, Tewari R. Diagnosis of disseminated histoplasmosis by detection of *Histoplasma capsulatum* antigen in serum and urine specimen. *N England J Med.* 1986;314:83-8.
- Bianchi M, Negroni R. Estudio comparativo de dos sistemas de hemocultivos en micosis sistémicas asociadas al sida. *Rev Argent Derm.* 1993;74:1-4.
- Messina FA, Corti M, Negroni R, Arechavala A, Bianchi M, Santiso G. Histoplasmosis en pacientes con SIDA sin manifestaciones cutáneo-mucosas. *Rev Chilena Infectol.* 2018;35:560-5.
- Wheat LJ, Batteiger BE, Sathapatayavongs B. *Histoplasma capsulatum* infections of the central nervous system: a clinical review. *Medicine.* 1990;69:244-60.
- Wheat LJ, Musial CE, Jenny-Avital E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. *Clin Infect Dis.* 2005;40:844-52.
- Wheat J, Myint T, Guo Y, Kemmer P, Hage Ch T. Central nervous system histoplasmosis. Multicenter retrospective study on clinical features, diagnostic approach and outcome of treatment. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e0537.
- Sanchez Cunto M, Corti M, Maiolo E, Santiso G, Messina F. Central nervous system involvement in patients with AIDS-associated histoplasmosis. *Lung Pulmonar Respir Res J.* 2020;3:122-6.
- Nyalakonda H, Albuerno M, Suazo Hernandez LP, Sarria JC. Central Nervous System Histoplasmosis in Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am J Med Sci.* 2016;351:177-86.
- Konan L, Drogba L, Brahima D, Mesfin FB. A Case of *Histoplasma duboisii* brain abscess and review of the literature. *Cureus.* 2020;12:e6984.
- Hamada M, Tsuji S. Central nervous system histoplasmosis. *Brain Nerve.* 2009;61:129-34.
- Negroni R, Robles AM, Arechavala A, Iovannitti C, Helou S, Kauffman L. Chronic meningoencephalitis due to *Histoplasma*

- capsulatum*. Usefulness of serodiagnostic procedures in diagnosis. *Serodiagn Immunother Infect Dis*. 1995;7:84-9.
28. Plouffe JF, Fass RJ. Histoplasma meningitis: diagnosis value of cerebrospinal fluid serology. *Ann Intern Med*. 1980;92:189-91.
  29. Muñoz CO, Cano LE, González A. Detección e identificación de *Histoplasma capsulatum* por el laboratorio: de los métodos convencionales a las pruebas moleculares. *Infect*. 2010;14:S145-58.
  30. Arai T, Fujigasaki J, Arakawa H, Nagashima H, Joki T, Murakami S, et al. An autopsy case with cerebral histoplasmosis: case report. *No To Shinkei*. 2004;56:795-800.
  31. Gonzalez HH, Rane M, Cioci A, Goodman S, Espinosa PS. Disseminated central nervous system histoplasmosis: A case report. *Cureus*. 2019;11:e4238.
  32. Trofa D, Nosanchuk JD. Histoplasmosis of the central nervous system. *J Neuroinfect Dis*. 2012;3:1-7.
  33. Tiraboschi IN, Casas Perera I, Pikierkry R, Scattini G, Micheli F. Chronic *Histoplasma capsulatum* infection of the central nervous system successfully treated with fluconazole. *Eur Neurol*. 1992;32:70-3.