

Esplenomegalia masiva en el curso de reactivación de histoplasmosis diseminada en paciente sida.

Presentación de caso.

Autores:

Dr. Liodelvio Martínez Fernández. Especialista de segundo grado en Medicina Interna. Master en Infectología y Enfermedades Tropicales. Profesor e Investigador Auxiliar.

Dra. María Paula Campos García. Especialista de primer grado en Medicina Interna.

Dr. César Augusto Serrano Soler. Especialista de primer grado en Medicina Interna.

Dr. Boris Luis Torres Cuevas Especialista de segundo grado en Imagenología. Profesor Auxiliar.

Dr. Ernesto Arteaga Hernández. Especialista de segundo grado en Anatomía patológica. Profesor titular.

Resumen:

La histoplasmosis diseminada es la forma de presentación más frecuente en pacientes sida de esta micosis endémica. La esplenomegalia es muy frecuente, pero generalmente no es masiva. Se presenta un caso de un paciente sida diagnosticado hace 14 años. Desde entonces cumplió tratamiento antirretroviral en forma irregular. Tuvo un primer evento de esta micosis hace 10 años. En esa ocasión cumplió tratamiento antimicótico por 4 meses sin continuar con profilaxis secundaria. Inició con síntomas sugestivos de reactivación de la enfermedad 6 meses después. Se mantuvo sintomático en forma recurrente por todos esos años y acude en fecha actual en estadio avanzado con linfadenopatías grandes y hepatoesplenomegalia masiva. Se confirma diagnóstico por biopsia ganglionar y se impone tratamiento antimicótico, con desaparición de los síntomas y reducción ostensible de los órganos que estaban aumentados de tamaño. Se concluye que la esplenomegalia masiva puede presentarse en esta enfermedad y que en este caso debe haber sido originada por el largo período de reactivación, a su vez determinado por el estado de inmunodepresión oscilante por la irregularidad del tratamiento antirretroviral, ya muy avanzado en el momento de su presentación y la falta de profilaxis secundaria de la micosis.

Abstract:

Disseminated histoplasmosis is the most frequent clinical presentation in aids patients of this endemic mycosis. Splenomegaly is very common but unusually massive. A case of aids is

presented, diagnosed 14 years ago. He took antiretroviral treatment irregularly since then.

He had a first event of the mycosis ten years ago. He received antimycotic treatment for 4 months that time without continuing prophylactic treatment thereafter. Six months later he started with symptoms suggestive of reactivation. He stayed recurrently symptomatic and currently comes up for healthcare in an advanced stage with large lymphadenopathies and massive hepato-splenomegaly. Diagnosis is confirmed through a lymph node biopsy and antimycotic treatment is administered with posterior resolution of all symptoms and ostensibly reduction of organomegalies. It is concluded that massive splenomegaly can occur in this disease, and that in this case it should have been caused by the long reactivation period, in turn determined by the state of oscillating immunosuppression due to the irregularity of the antiretroviral treatment, already well advanced at the time of its presentation and the lack of secondary prophylaxis of the mycosis.

Introducción:

El *Histoplasma capsulatum* (*H. capsulatum*) es un hongo causante de una enfermedad endémica. La presentación habitual en pacientes con deterioro de la inmunidad celular es la histoplasmosis diseminada (HD). El sida constituye el factor predisponente en hasta la tercera parte de los casos de esta forma y se considera una enfermedad oportunista mayor.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la fiebre, fatiga, malestar, anorexia, pérdida de peso y síntomas respiratorios, así como las linfadenopatías y hepatoesplenomegalia que usualmente no es masiva. Suele detectarse pancitopenia. Pueden existir lesiones papulosas o maculopapulosas en la piel.⁽¹⁾

Se describe la presencia de esplenomegalia masiva en enfermedades infecciosas como el paludismo, endocarditis, sífilis, tuberculosis, fiebre tifoidea, la mononucleosis infecciosa⁽²⁾ la leishmaniasis visceral (Kala Azar)^(3, 4) y la esquistosomiasis.⁽³⁾ La esplenomegalia masiva por histoplasmosis ha sido reportada escasamente.⁽⁵⁾ Se presenta un caso con reactivación de histoplasmosis después de 10 años de su cuadro inicial en un paciente sida con esplenomegalia masiva.

Presentación del caso:

Paciente masculino, de 32 años de edad, asmático, seropositivo al VIH desde 14 años previos, residente en el municipio de La Lisa, en La Habana, con mala adherencia al tratamiento antirretroviral combinado (TARVc). Esto motivó que le fuesen prescritos múltiples esquemas. Le fue diagnosticada una histoplasmosis diseminada 4 años después, tratada en otra institución de salud con Anfotericina B desoxicolato por 2 meses y Fluconazol por 2

meses más. No cumplió con tratamiento de mantenimiento. Evolucionó con cuadros recurrentes de fiebre desde los 6 meses de terminado el tratamiento antimicótico hasta el presente (por 10 años) sin que se precisase su etiología. Por ende tampoco recibía tratamiento antifúngico. Sufrió un deterioro de su condición 9 meses antes del ingreso que motivó su atención por los autores del presente artículo, dado por fiebre elevada, dolor y distensión abdominal, malestar general, mialgias, artralgias, sudoraciones profusas y pérdida de 10 Kg de peso. Le fue introducido un nuevo cambio de TARVc a Dolutegravir con Emtricitabina y Tenofovir, que no toleró por causarle un cuadro severo de náuseas y vómitos que cedió al suspenderlo y lo abandonó.

Acudió en forma repetida a diferentes facultativos y tuvo varios internamientos en otras instituciones hospitalarias, sin que se lograra un diagnóstico o mejoría. Esto motivó su ingreso en el Hospital Hermanos Ameijeiras, de La Habana.

Al examen físico estaba emaciado y presentaba palidez cutáneo mucosa, livedo reticularis, hipertermia, edema de miembros inferiores, cara y zonas declives, abdomen muy prominente (figura # 1) con hepatoesplenomegalia masiva dolorosa. El hígado y el bazo rebasaban la línea umbilical y el bazo llegaba hasta la fosa ilíaca izquierda (grado 5 de Hackett)⁽⁶⁾. Habían linfadenopatías grandes, inmóviles, duras e indoloras, de hasta 5 cm de diámetro en regiones supraclaviculares, cervicales, axilares e inguinales.

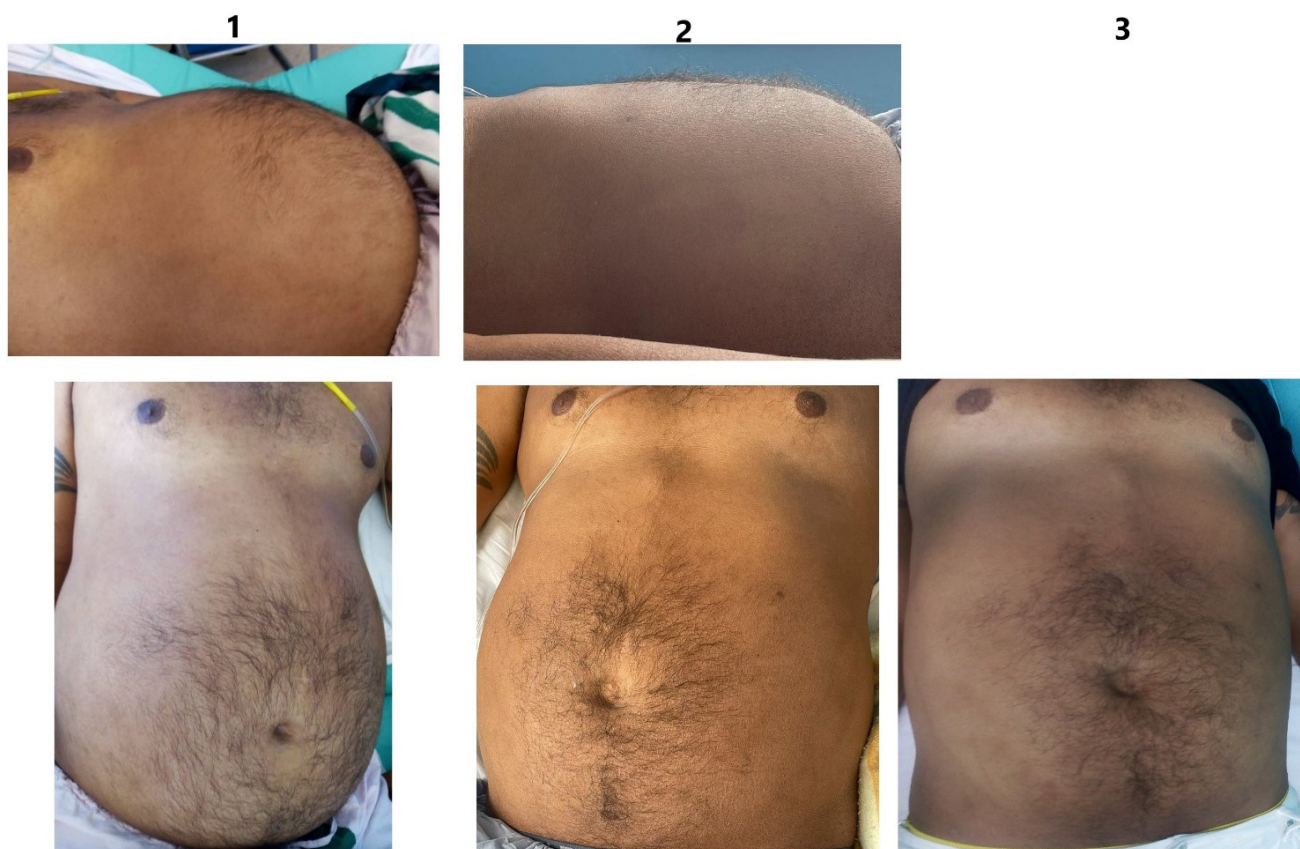
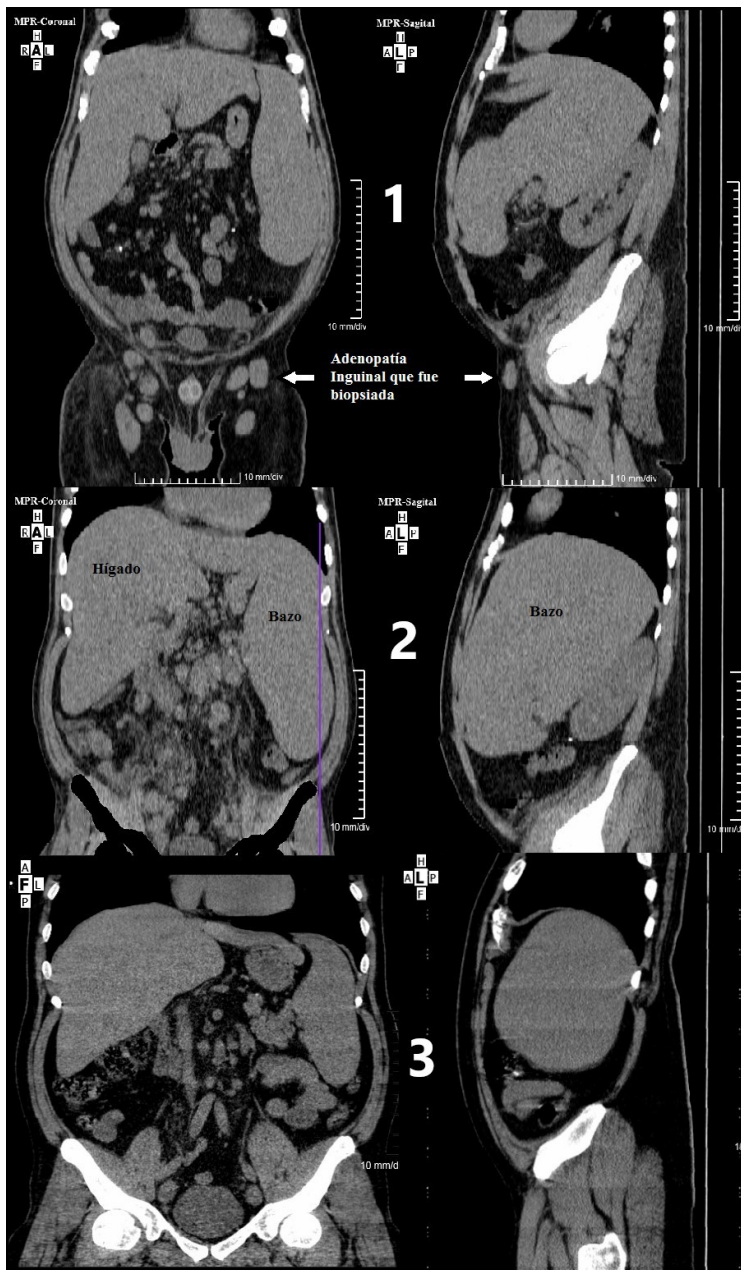


Figura # 1: Prominencia abdominal en vistas lateral y anterior al examen físico inicial (1) y su marcada reducción después de haber recibido tratamiento con Anfotericina B por 28 días (2) y tres meses después (3).

Se detectó pancitopenia con anemia (hemoglobina de 85 g/L y eritrocitos de $3,40 \times 10^{12}/L$, neutropenia de $0,61 \times 10^9/L$, linfopenia de $0,30 \times 10^9/L$ y trombocitopenia de $106 \times 10^9/L$). El conteo de linfocitos T CD4 (CLTCD4+) fue de 40 células/ μL y la carga viral de 235000 copias/ μL . En el análisis microscópico de heces fecales se revelaron formas vacuolares y quísticas de *Blastocystis hominis*. Se hallaron cifras ascendentes en análisis seriados en pocos días de fosfatasa alcalina: 348 a 952 U/L, gammaglutamiltransferasa: 76 a 629 U/L, Aspartato Aminotransferasa: 54,4 a 141,5 U/L, Alanino Aminotransferasa: 22,7 a 209 U/L y Proteína C Reactiva: 58,99 mmol/L. Se detectaron niveles rápidamente descendentes de Albúmina: 28 a 18 g/L.

Los estudios imagenológicos por ultrasonido y tomografía axial computarizada (TAC) (figura # 2) revelaron una hepatoesplenomegalia gigante sin lesiones focales, con múltiples adenopatías abdominales intra y retroperitoneales, así como en todas las regiones ganglionares periféricas. La esplenomegalia mostró un eje cefalocaudal de 21,5 cm (figura # 3) y fue calculada en $1697,4 \text{ cm}^3$ (programa IntelliSpace del portal de Philips versión 8.0

año 2016 con un tomógrafo Siemens Emotion de 16 cortes) (figura # 4). La radiografía de tórax (RxTx) fue normal (figura # 5). Se realizó biopsia de médula ósea que resultó negativa,



por lo cual se realizó excéresis de ganglio inguinal izquierdo en la que el estudio histopatológico con coloraciones de hematoxilina/eosina y ácido peryódico de Schiff (PAS), se confirmó una infiltración difusa por histiocitos con fagocitosis de levaduras características de *H. capsulatum* y presencia de algunas células plasmáticas. Este cuadro histopatológico confirma el diagnóstico de Histoplasmosis (figura # 6).

Figura # 2: Hepatoesplenomegalia masiva y adenomegalias en vistas coronal y lateral de tomografía axial computarizada inicial (1 y 2). Reducción de las organomegalias tres meses después de iniciado el tratamiento antimicótico (3).

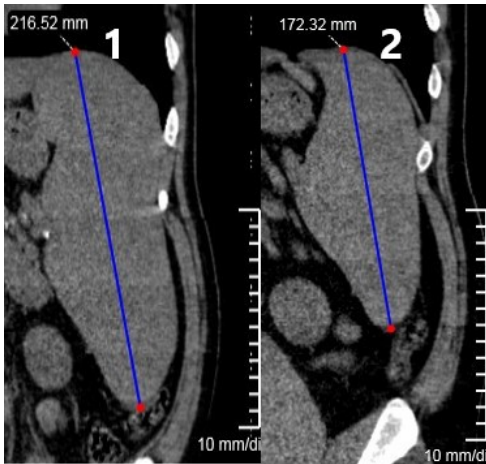


Figura # 3: Longitud del eje esplénico cefalocaudal en vista coronal de la tomografía axial computarizada inicial (1) y tres meses después de iniciado el tratamiento antimicótico (2).

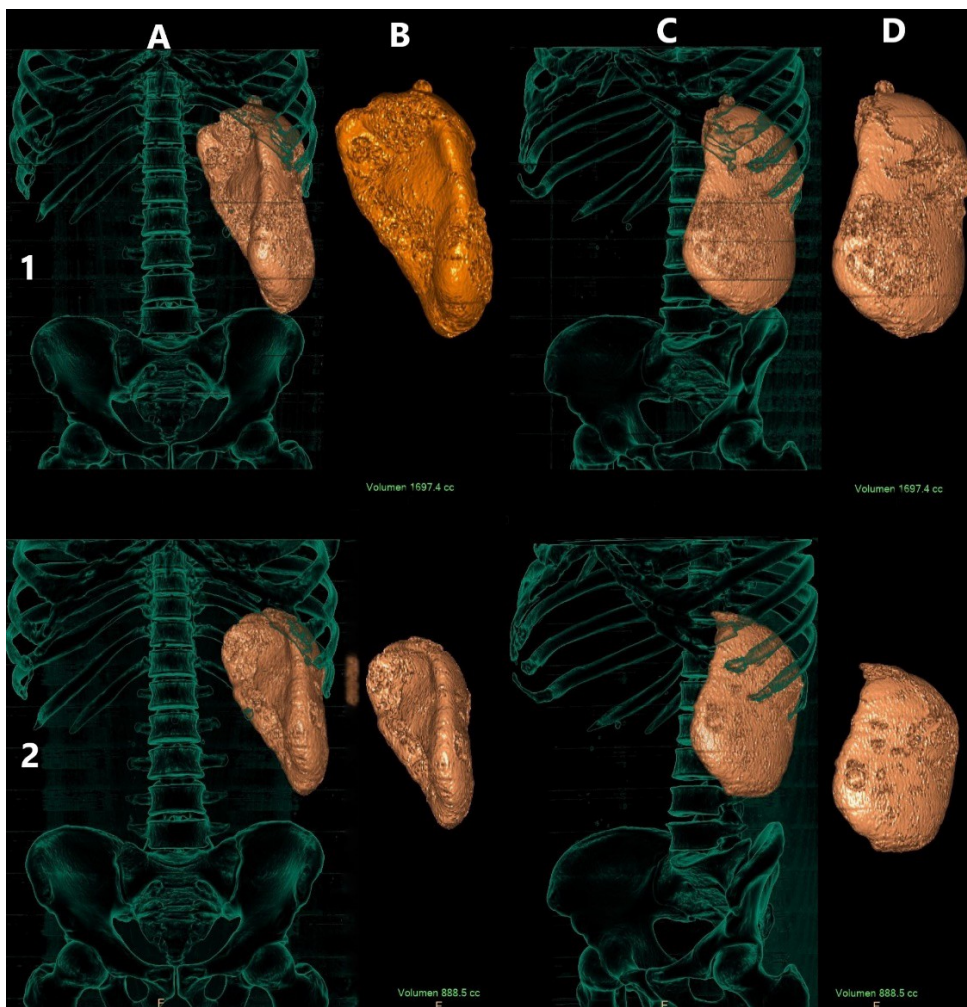


Figura # 4: Volumen esplénico calculado en la tomografía axial computarizada inicial (1) y tres meses después de iniciado el tratamiento antimicótico (2). Vistas coronal (A y B) y oblicua (C y D).

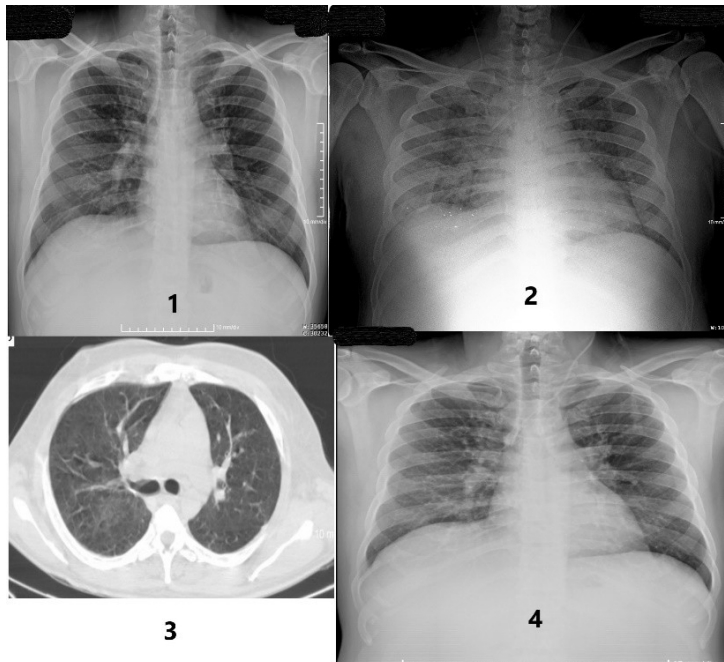


Figura # 5: Radiografías de tórax inicial normal (1), durante el episodio de disnea que comenzó varios días después de iniciado el tratamiento antimicótico (2) en la que se observa un infiltrado reticulonodulillar intersticial difuso más evidente en el hemitórax derecho. En la radiografía de tórax después de la resolución de la disnea (4) se confirmó la desaparición de esas lesiones. Las mismas fueron también evidenciadas en una tomografía axial computarizada de tórax (3) durante el período en que tuvo disnea, en la que se observó un infiltrado intersticial difuso en forma de vidrio esmerilado.

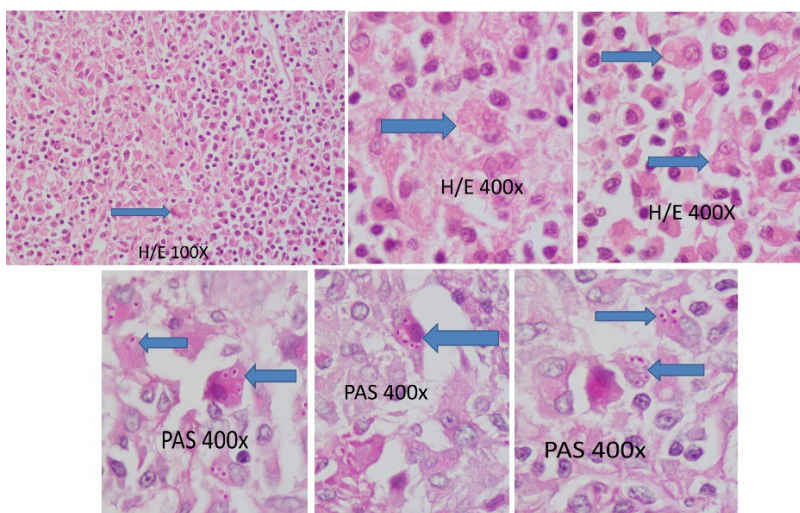


Figura # 6: Estudio histopatológico de la biopsia de ganglio inguinal en donde se observó infiltración difusa por histiocitos con fagocitosis de las levaduras que se observan más nítidamente con la coloración de PAS. Con ésta el núcleo de la levadura se observa más oscuro y el citoplasma más claro. H/E: tinción de hematoxilina y eosina. PAS: tinción con ácido peryódico de Schiff.

En el conteo minutado de 8 horas (Addis) de orina se demostró la presencia de proteínas dosificables (tres cruces), con una proteinuria calculada de 1.2783 mg/min y dosificación de proteinuria en 24 horas en 0,78 gramos, lo que sugirió el diagnóstico de nefropatía secundaria a VIH. Se inició tratamiento con Anfotericina B liposomal. Hubo mejoría inmediata de la sintomatología que logró desaparecer paulatinamente. Consecuentemente se mantuvo por 28 días. También se administró factor estimulador del crecimiento de las colonias de granulocitos hasta que se normalizaron las cifras de neutrófilos y de eritropoyetina O (EPO) hasta que se normalizaron las de hemoglobina.

Inicialmente no presentaba síntomas respiratorios. Pocos días después de iniciado el tratamiento antimicótico y aún en la primera semana del inicio de la atención del paciente, aparece dificultad respiratoria, taquipnea, tirajes intercostales y estertores sibilantes bilaterales. Se detecta infiltrado intersticial difuso bilateral en RxTx y en la TAC de tórax se reportan infiltrados en vidrio esmerilado (figura # 5), por lo que se consideró como una crisis aguda de asma bronquial asociada a infiltración pulmonar de la histoplasmosis. Se inicia tratamiento broncodilatador inhalado y esteroide sistémico. En los subsiguientes días desaparecen los estertores sibilantes, pero persistía la disnea. Se mantenía en tratamiento antimicótico con mejoría progresiva de la sintomatología atribuida a la histoplasmosis, por lo que se sospecha la coinfección de la misma con una neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Se inició tratamiento con Sulfaprim endovenoso. La dificultad respiratoria desapareció en forma progresiva hasta revertir en tres días. La RxTx evolutiva volvió a la normalidad (figura # 5).

Hubo mejoría de todos los parámetros clínicos y de exámenes de complementarios. Ya después de lograda esta mejoría, se recibe el resultado de un estudio de resistencia a antirretrovirales realizado en sus primeros días de ingreso hospitalario, que mostró sensibilidad al último esquema de la TARVc utilizado por el paciente y se reintrodujo en la segunda semana después del inicio del antimicótico y la toleró bien. Se egresó con Itraconazol oral, el esquema de TARVc y Sulfaprim oral a dosis de profilaxis secundaria. Evolucionó satisfactoriamente. A los tres meses se normalizaron los recuentos celulares

hematológicos y los niveles de hemoquímica. La TAC mostró una reducción significativa de la hepatoesplenomegalia (bazo: 888,5 cm³ y eje cefalocaudal en 17,2 cm) (figuras # 2, 3 y 4). La carga viral fue de 39000 copias/μL y el CD4: 425 células/ μL. Continúa con buena adherencia terapéutica a la TARVc y con profilaxis de Itraconazol.

Discusión

La histoplasmosis puede presentarse en forma asintomática, pulmonar aguda o crónica y la forma diseminada.⁽⁷⁾ Ésta última es la menos frecuente.⁽⁸⁾ El aspecto histopatológico del tejido afectado más común en pacientes sida es la presencia de un infiltrado masivo de macrófagos con escasos linfocitos. Resultan muy infrecuentes los granulomas bien circunscritos. La ausencia de una respuesta inflamatoria organizada indica la presencia de una respuesta inmune celular inadecuada.⁽¹⁾ Los órganos afectados presentan este aspecto histológico infiltrativo, lo que justifica sus agrandamientos.

El cuadro clínico de este caso se caracterizó por fiebre, deterioro general y afectación de hígado, bazo y ganglios linfáticos. No presentó afectación pulmonar, de la piel ni de la médula ósea a pesar de tener anemia. Durante su período de estado hizo un cuadro de dificultad respiratoria que se interpretó como una Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, que no se pudo demostrar a través de estudios microbiológicos debido al mal estado que tenía el paciente que impedía realizarle una broncoscopia y no tener expectoración. Pero el RxTx inicial sin alteraciones, con aparición posterior de la disnea con un infiltrado característico de esta afección y posterior desaparición con el tratamiento específico da un margen bastante amplio de seguridad de que se trate en realidad de esta afección.

Cabría preguntarse si la sintomatología respiratoria fue causada por afectación pulmonar de la propia histoplasmosis. La misma ocurre en hasta la mitad de los casos de HD y se caracteriza también por un infiltrado reticulonodular de la radiografía. Incluso la misma puede ser normal en hasta la tercera parte a la mitad de los casos.^(1, 9) El carácter transitorio y de corta duración de los síntomas, incluso antes de que mejorase ostensiblemente el resto de la sintomatología que tenía el paciente, evidentemente producida por la histoplasmosis, hace plantear a los autores, que no fuese esta la causa de la disnea. Por otro lado, la coexistencia de estas dos infecciones ha sido reportada en hasta el 13% de los casos.⁽¹⁾ La anemia revirtió con tratamiento con EPO y la contribución del antimicótico. Esto hace plantear que la misma era producida por el déficit de esta sustancia debido al entorno citocínico y no a una infiltración directa de la médula ósea por el patógeno. La negatividad

de la tinción de PAS en el tejido medular descartó la infiltración de este órgano por el hongo. Sin embargo, se reporta que la toma de la médula ósea es muy común y típicamente produce una pancitopenia como la del caso. La biopsia de médula ósea puede no revelar la presencia del agente biológico a pesar de estar presente por estar afectando otras áreas de la misma distantes al sitio de la toma de la biopsia. Pero la afectación de este órgano es más sugestiva de la infección por el *H. capsulatum* var. *duboisii*, que se presenta con lesiones localizadas de la piel, se encuentra principalmente en África y raramente afecta a pacientes seropositivos al VIH.⁽⁹⁾

En el caso presentado, la hepatomegalia y la esplenomegalia eran masivas y las linfadenopatías eran tan grandes y duras que simulaban a una enfermedad neoplásica maligna. En el estudio histológico del ganglio inguinal sólo se encontró esta infiltración por histiocitos con fagocitosis de levaduras características de este hongo, así como algunas células plasmáticas. Predominó la toma del sistema reticuloendotelial. Se describen 8 clados de *H. capsulatum* y que los dos de América del Norte no suelen producir afectación dermatológica primaria.⁽⁷⁾ En esta región predomina la variante *capsulatum*.⁽⁹⁾ El paciente nunca presentó afectación dermatológica primaria ni por diseminación en la evolución de su enfermedad. Sin embargo, a pesar de que se describe que en la HD en el paciente VIH es menos común encontrar lesiones dermatológicas y orales, en Latinoamérica se describen las lesiones dermatológicas más frecuentemente.⁽¹⁾ Resulta entonces excepcional que ocurriese de esta forma en este caso. Si hubiese tenido lesiones dermatológicas, quizás hubiese resultado más fácil y menos invasivo para el paciente abordar su diagnóstico de confirmación a través de la piel.

Resulta destacable el tamaño de la esplenomegalia, puesto que esta entidad no está habitualmente incluida dentro de las causas de ésta en forma masiva.⁽³⁾ Sin embargo, esa organomegalia es una característica frecuente y típica de la histoplasmosis. En una serie de 117 pacientes se reporta la misma (61,5%) como hallazgo físico predictor de HD por encima de la hepatomegalia (54,4%) y las linfadenopatías (42,5%)(10). La esplenomegalia tiene valor diagnóstico predictivo de HD en pacientes seropositivos al VIH con respecto a otras enfermedades oportunistas con razón de probabilidad de 7,60 ($p < 0,001$)(11). Sin embargo, no se describen el tamaño de estas visceromegalias en esos trabajos.

Se ha reportado como masiva en algunos casos y series. En la descripción original del agente causal por Darling, el autor explica que estaba buscando leishmaniasis en pacientes con el “Bazo colombiano”, lo que era referido como pacientes con esplenomegalias masivas

con otras características clínicas sugestivas de Kala Azar, en los que no se había visualizado la leishmania y se describía una fibrosis intersticial e hiperplasia linfóide del órgano. Para ello buscó el parásito en diferentes tejidos de tres autopsias. Tenían el bazo grande, con pesos entre 450 y 750 gramos. La característica clínica más llamativa fue la esplenomegalia en uno de los casos. En ese cadáver el bazo estaba aumentado cinco veces su tamaño normal y en otro tres. Todos llevaban muchos meses enfermos y estaban muy emaciados.⁽¹²⁾

También se describió esta visceromegalia en 6 de 16 pacientes (38%) estudiados por TAC y era masiva (longitud cefalocaudal entre 22 y 26 cm) en 3 de ellos (18,7%).⁽¹³⁾ En varias presentaciones de casos se describe también la presencia de esta organomegalia en forma masiva.^(5, 14, 15)

Como se puede ver, la esplenomegalia masiva es una forma en que se puede presentar la enfermedad, pero no parece ser muy frecuente, por lo cual los autores consideran que este caso debía ser reportado. Cabe entonces preguntarse el porqué de la presentación de algunos casos con esta característica a pesar de que no sea así en la gran mayoría.

Los casos publicados podrían explicar algunas de las razones de ello. La concomitancia de otros procesos patológicos caracterizados por presentar esplenomegalia podría ser una, como el caso publicado de HD en un paciente con leucemia de células peludas,⁽¹⁴⁾ u otro en el que ocurrió en el contexto de un síndrome hemofagocítico secundario a la propia HD.⁽⁵⁾ El paciente no tenía otra causa de esplenomegalia y hubo disminución ostensible del órgano con el tratamiento, lo que lo confirma. En los casos en que no exista otra causa concomitante de visceromegalias, podría argumentarse entonces que el tamaño de las mismas depende de la magnitud de la infiltración por histiocitos y a su vez esto depende del tiempo de actividad de la enfermedad.

El presente caso se trata de una histoplasmosis de reactivación con un período de latencia muy largo (10 años) e incluso una prolongación marcada del estado de la enfermedad, que se describió en unos 8 a 9 meses con fiebre elevada, emaciación y deterioro clínico. Se sugiere entonces considerar que esa pudiera ser la razón de los casos presentados por Darling con esplenomegalias masivas, pues los tres pacientes habían estado enfermos por muchos meses y estaban muy emaciados.⁽¹²⁾ La HD suele ocurrir como reactivación de la infección en pacientes con inmunodeficiencia por múltiples razones, pero con mayor frecuencia en el sida, donde suele ocurrir con CLTCD4+ inferior a 150 células/ μ L.⁽¹⁾ Este caso tenía una inmunodeficiencia celular severa como consecuencia de falta de adherencia

adecuada a la TARVc. También, una persistencia de la actividad de la histoplasmosis por no recibir profilaxis secundaria con Itraconazol. Por tener intermitencias en el cumplimiento de la TARVc, también hubo en la sintomatología febril por la histoplasmosis. Esto explica el tiempo muy prolongado de persistencia de la sintomatología.

En regiones no endémicas, la HD suele ocurrir por reactivación de infecciones latentes adquiridas previamente en regiones endémicas. Esto puede ocurrir en períodos de tiempo tan prolongados como 50 años tras haber abandonado la región endémica. La mitad de los casos ocurren entre 1 y 10 años.⁽⁹⁾ Sin embargo, se considera que en pacientes sida es muy infrecuente y que no ocurre en tiempos muy prolongados. Se acepta que lo hace muy pronto después de la resolución de la infección primaria, puesto que no son viables los organismos contenidos dentro de los granulomas con paredes gruesas.⁽¹⁶⁾ Esto le da sustento al criterio de que este paciente tuvo una reactivación a los 6 meses de suspendido el tratamiento inicial y se mantuvo sintomático intermitentemente durante 10 años, hasta llegar a un estadio de inmunodeficiencia severa que provocó una intensificación del cuadro. Por lo tanto, existe la posibilidad de que la esplenomegalia fuese masiva debido a la prolongación del período de enfermedad activa.

En conclusiones, se presenta un caso que demuestra que la esplenomegalia puede ser masiva en algunos casos de HD y que podría ser debida a un período de actividad de la enfermedad prolongado.

Bibliografía:

1. Myint T, Leedy N, Villacorta Cari E, Wheat LJ. HIV-Associated Histoplasmosis: Current Perspectives. HIV AIDS (Auckl). 2020 [cited: 09-01-2021];12:113-25 Available in: <https://www.dovepress.com/hiv-associated-histoplasmosis-current-perspectives-peer-reviewed-fulltext-article-HIV>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32256121>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7090190/>
2. O'Reilly RA. Splenomegaly in 2,505 patients in a large university medical center from 1913 to 1995. 1913 to 1962: 2,056 patients. West J Med. 1998 [cited: 09-01-2021];169(2):78-87 Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9735688>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1305176/>

3. O'Reilly RA. Splenomegaly in 2,505 patients at a large university medical center from 1913 to 1995. 1963 to 1995: 449 patients. *West J Med.* 1998 [cited: 09-01-2021];169(2):88-97 Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9735689>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1305177/>
4. Henke O, Mapendo PJ, Mremi A, Mmbaga LG, Pallangyo AE, Harbaum T, et al. Skin maculae, chronic diarrhea, cachexia, and splenomegaly-Late presentation of the first autochthonous case of visceral leishmaniasis in Tanzania. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021 [cited: 09-01-2021];15(1):e0008925-e Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33444339>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7808674/>
5. Notopuro P. B, Hajat A, Sedana M. P. Pancytopenia and Progressive Splenomegaly in Patient with Disseminated Histoplasmosis. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory.* 2021 [cited: 09-01-2021];27(2):228 - 31 Available in: <https://indonesianjournalofclinicalpathology.org/index.php/patologi/article/view/1621>
www.indonesianjournalofclinicalpathology.org
6. Hackett LW. La medición del bazo en la Malaria. *J Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública.* 1943 [cited: 09-01-2021];2(4):305-19 Available in: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46341943000400001&nrm=iso
<http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v2n4/a01v2n4.pdf>
7. Akram SM, Koirala J. Histoplasmosis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021 [citado: 09-01-2021]. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448185/
8. Nahar L, Benzamin M, Sarkar N, Roy U, Nahar K, Rukunuzzaman M, et al. A 8- year Bangladeshi girl with disseminated histoplasmosis, presented as chronic liver disease with portal hypertension: a rare case report. *BMC Pediatrics.* 2020 [cited: 09-01-2021];20(1):284 Available in: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02189-4>
<https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-020-02189-4>
9. Martin-Iguacel R, Kurtzhals J, Jouvion G, Nielsen SD, Llibre JM. Progressive disseminated histoplasmosis in the HIV population in Europe in the HAART era. Case report and literature review. *Infection.* 2014 [cited: 09-01-2021];42(4):611-20 Available in: <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0611-7>

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs15010-014-0611-7>

10. Ramos IC, Soares YC, Damasceno LS, Libório MP, Farias LABG, Heukelbach J, et al. Predictive factors for disseminated histoplasmosis in AIDS patients with fever admitted to a reference hospital in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018 [cited: 09-01-2021];51(4):479-84 Available in: _

<https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/LqdkBFXt3J6MwDNC3GHwWVB/?lang=en>

11. Daher EF, Silva Jr GB, Barros FAS, Takeda CFV, Mota RMS, Ferreira MT, et al. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis in HIV patients from Brazil. *Tropical Medicine and International Health*. 2007 [cited: 09-01-2021];12(9):1108-15 Available in: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-3156.2007.01894.x>

<https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-020-02189-4>

12. Darling ST. The Morphology of The Parasite (*Histoplasma Capsulatum*) and The Lesions of Histoplasmosis, A Fatal Disease of Tropical America. *Journal of Experimental Medicine*. 1909 [cited: 09-01-2021];11(4):515-31 Available in: _

<https://doi.org/10.1084/jem.11.4.515>

<https://rupress.org/jem/article/11/4/515/2754/THE-MORPHOLOGY-OF-THE-PARASITE-HISTOPLASMA>

13. Radin DR. Disseminated histoplasmosis: abdominal CT findings in 16 patients. *American Journal of Roentgenology*. 1991 [cited: 09-01-2021];157(0361-803X (Print)):955-8 Available in: www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.157.5.1927816

14. Khan AM, Shahzad SR, Najjar S, Foulke L. Disseminated Histoplasmosis with Concurrent Hairy Cell Leukemia. *Cureus*. 2020 [cited: 09-01-2021];12(1):e6825-e Available in: <https://www.cureus.com/articles/26386-disseminated-histoplasmosis-with-concurrent-hairy-cell-leukemia>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32181070>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7051120/>

15. Ling Q, Zhu W, Lu Q, Jin T, Ding S. Disseminated histoplasmosis in an immunocompetent patient from an endemic area: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018 [cited: 09-01-2021];97(29):e11486-e Available in: _

<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011486>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30024525>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6086525/>

16. McKinsey DS. Treatment and Prevention of Histoplasmosis in Adults Living with HIV. J Fungi (Basel). 2021 [cited: 09-01-2021];7(6):429 Available in:

<https://www.mdpi.com/2309-608X/7/6/429/htm>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34071599>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8229061/>