

Histoplasmose disseminada no Rio Grande do Sul

Disseminated histoplasmosis in Rio Grande do Sul

Gisela Unis¹, Flávio de Mattos Oliveira¹
e Luiz Carlos Severo¹

RESUMO

Este trabalho descreve os aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais de 111 casos de histoplasmose disseminada provenientes do Rio Grande do Sul, no período de 25 anos (1977-2002). Características da doença foram analisadas em pacientes com e sem aids. A aids foi doença predisponente em 70 (63,1%) pacientes. Nos dois grupos houve predomínio de homens, brancos, sem história de contato conhecido com microfocos contaminados com Histoplasma capsulatum var capsulatum. As principais manifestações clínicas foram de caráter sistêmico como febre e emagrecimento (presentes em 97,1 e 92,7% dos pacientes com e sem aids), seguidos de manifestações respiratórias e mucocutâneas. A soromicologia (positiva em 54,5 e 65,3% respectivamente) se mostrou um bom método de triagem diagnóstica. O alto índice de acometimento cutâneo no grupo com aids (44,3%) comparado com estudos norte-americanos ($p < 0,01$) sugere que diferentes cepas do Histoplasma capsulatum possam ocasionar diferentes manifestações clínicas da doença.

Palavras-chaves: Histoplasmose disseminada. Histoplasma capsulatum var capsulatum. Aids. Infecção oportunistica. Estado do Rio Grande do Sul. Brasil.

ABSTRACT

This report describes epidemiological, clinical and laboratorial aspects of 111 cases of disseminated histoplasmosis from Rio Grande do Sul over a 25-year period (1977-2002). Aids and non-Aids patients were analyzed was the predisposing disease in 63.1% of the patients. In both groups there were mostly men, whitout evidence of exposure to microfoci contaminated with Histoplasma capsulatum. The main clinical features were systemic (fever and weight loss were present in 97.1 and 92.7% of aids and non-aids cases), followed by respiratory and mucocutaneous manifestations. Seromycology (positive in 54.5% and 65.3% in aids and non-aids cases) was useful as a screening test. The high index of cutaneous involvement in AIDS patients (44.3%) compared with North American reports ($p < 0.01$) suggests that different strains of Histoplasma capsulatum may induce different clinical manifestations of the same disease.

Key-words: Disseminated histoplasmosis. Histoplasma capsulatum var capsulatum. Aids. Opportunistic infection. Rio Grande do Sul State. Brazil.

A histoplasmose clássica é uma micose sistêmica adquirida por inalação de microconídios da fase filamentosa do fungo *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* (*H. capsulatum*), de distribuição universal, predominando no continente americano, especialmente sudoeste dos Estados Unidos. Em indivíduos imunocompetentes, a infecção costuma ser assintomática e quando causa doença, é autolimitada. A histoplasmose pulmonar aguda é característica de indivíduos previamente hígidos, a histoplasmose pulmonar crônica se

manifesta na presença de espaços aéreos enfisematosos e a doença disseminada (HD) costuma ocorrer em pacientes com alteração na imunidade celular¹².

Antes da pandemia de aids, a maioria dos casos de HD estava associada com estados imunossupressivos como linfoma, uso de drogas imunossupressoras; extremos de idade; ou sem causa conhecida⁶. Com o advento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a aids se tornou a principal doença predisponente. O primeiro caso de HD em um paciente

1. Programa de Pós-graduação em Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

Endereço para correspondência: Dr. Luiz Carlos Severo. Laboratório de Micologia/Santa Casa Complexo Hospitalar. Rua Annes Dias 285, 90020-090 Porto Alegre, RS.

Fax 55 51 3214-8435

e-mail: severo@santacasa.tche.br

Recebido em 22/12/2003

Aceito em 1/9/2004

com aids foi relatado em 1982¹⁴. Com a crescente identificação desta associação, em 1987, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) expandiu a definição de aids para incluir histoplasmose extrapulmonar em indivíduos infectados pelo HIV³.

A histoplasmose é a micose endêmica mais comum em pacientes com aids, ocorrendo em 2 a 5 %²³. No Rio Grande do Sul, este índice foi de 0,9% (194/21519), englobando o período de 1987 a 2002¹⁶.

Identificar os aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais dos pacientes com HD no Rio Grande do Sul no período de 25 anos e comparar características da doença entre pacientes com e sem aids justifica este trabalho.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram revisados 212 prontuários de pacientes atendidos pelo Laboratório de Micologia, Santa Casa Complexo Hospitalar, Porto Alegre (RS) num período de 25 anos (1977-2002). Os critérios para o diagnóstico de HD e inclusão no trabalho foram 1) doença clínica compatível em um residente do Rio Grande do Sul; 2) evidência laboratorial de histoplasmose, ou seja, cultivo positivo para *H. capsulatum*, achado histopatológico demonstrando elementos fúngicos consistentes com *H. capsulatum* ou presença de bandas H ou M por imunodifusão e 3) cultivo ou evidência histopatológica do *H. capsulatum* em uma localização extrapulmonar ou no caso de pacientes com aids, em qualquer sítio.

O material utilizado para diagnóstico foi soro, escarro, lavado broncoalveolar, sangue, biópsias de tecido acometido ou necropsia. A soromicologia foi realizada através de reação de imunodifusão radial dupla com antígenos padronizados e soros controles (IMMY, H60110, H50110). Os esfregaços em lâmina foram corados pela técnica de Gomori-Grocott com metenamina argêntica. O cultivo foi realizado através de semeadura em meios ágar-Sabouraud (DIFCO) cloranfenicol (União Química, 1%) e Mycosel® (BBL), processado em capela de fluxo laminar classe IIB (Trox Brasil Ltda, modelo FLV, série 636) e incubados a 25°C. Cultivos positivos para *H. capsulatum* foram confirmados pelo aspecto micromorfológico (macroconídios tuberculados) e caracterização do dimorfismo térmico, pela conversão para a fase leveduriforme em ágar infusão de cérebro-coração (BHI) a 37°C. O sangue periférico foi processado através de hemocultivo com lise-centrifugação (Isolator, Wampole Laboratories™) com a função de recuperar células fagocitadas.

Os prontuários foram revisados retrospectivamente quanto aos seguintes aspectos: idade, sexo, raça, história epidemiológica, procedência, sinais e sintomas, tempo de sintomas até diagnóstico, condição associada ou predisponente, sítios infectados, soromicologia para histoplasmose, tratamento, evolução e complicações.

Os pacientes foram divididos em casos com aids e casos com ou sem outro fator de risco conhecido.

O trabalho foi comparado a estudos realizados nos Estados Unidos e Brasil com ênfase nos achados clínicos^{7 8 23 24}.

RESULTADOS

Cento e onze dos 212 pacientes preencheram os critérios de inclusão. A aids foi a doença predisponente em 70 (63,1%) pacientes. Os outros 41 pacientes apresentavam outro ou nenhum fator conhecido predispondo à doença disseminada (Tabela 1). Os fatores encontrados neste grupo foram diabetes (5,4%), doença linfoproliferativa (2,7%) e uso de droga imunossupressora (6,3%). Em 25 (22,5%) pacientes não se obteve conhecimento do fator predisponente.

HD em pacientes sem aids. Vinte e sete (65,9%) pacientes eram do sexo masculino, 39 (95,1%) eram brancos. A média de idade foi de 39,7 anos, variando de 18 meses a 77 anos (mediana de 38 anos). Cinco (12,2%) pacientes tiveram contato conhecido com microfocos contaminados com *H. capsulatum*, 27 (65,9%) pacientes eram procedentes da Grande Porto Alegre. O tempo de sintomas decorrido até o diagnóstico foi até um mês em 4 pacientes, de 1 a 11 meses em 22 e um ano ou mais em 11 pacientes. Não foi possível coletar este dado em 4 pacientes.

As manifestações clínicas de caráter sistêmico como febre, anorexia, emagrecimento e sudorese estiveram presentes em 38 (92,7%) pacientes, enquanto as manifestações respiratórias (tosse, expectoração, dispnéia) em 14 (34,1%). Vinte e oito pacientes tinham confirmação diagnóstica em uma localização, nove em duas localizações e 4 em três ou mais sítios.

Os sítios com exame micológico positivo estão demonstrados na Tabela 2. Houve acometimento pulmonar em 12 (29,3%) pacientes, mucosa em 12 (29,3%), sistema monocítico-macrofágico em 9 (22%), adrenal em 9 (22%), sistema nervoso central em 7 (17,1%), cutâneo em 6 (14,6%) e laringe em cinco (12,2%).

Tratamento empírico para tuberculose ocorreu em 7 (17,1%) pacientes antes de terem o diagnóstico de histoplasmose. A anfotericina B foi utilizada como tratamento em 9 (22%) pacientes. Dos 41 pacientes acompanhados, oito (19,5%) morreram.

HD em pacientes com aids. Sessenta (85,7%) pacientes eram do sexo masculino e 62 (88,6%) eram brancos. A média de idade foi de 35 anos, variando de 20 a 57 anos (mediana de 33 anos). Somente quatro (5,7%) pacientes tiveram contato

Tabela 1 - Aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais dos pacientes.

Variáveis	HD em pacientes com aids (70)		HD em pacientes sem aids (41)		Total (111)	
	nº	%	nº	%	nº	%
História epidemiológica	4	5,7	5	12,1	9	8,1
Tempo sintomas até diagnóstico						
≤um mês	21	30,0	4	9,8	25	22,5
2 a 11 meses	35	50,0	22	53,6	57	51,4
≥um ano	4	5,7	11	26,8	15	13,5
Procedência Grande Porto Alegre	61	87,1	27	65,9	88	79,2
Teste terapêutico para tuberculose	18	25,7	7	17,1	25	22,5
Soromicologia (positiva/realizados)	18/33	54,5	17/26	65,3	35/59	59,3
Microscopia positiva	56	80,0	36	87,8	92	82,9
Cultivo positivo	36	51,4	17	41,5	53	47,7

HD: histoplasmose disseminada

Tabela 2 - Sítios comprovadamente afetados

Variáveis	HD em pacientes com aids (70)		HD em pacientes sem aids (41)		Total (111)	
	nº	%	nº	%	nº	%
	Cutâneo	31	44,3	6	14,6	37
Monocítico-macrofágico	25	35,7	9	22,0	34	30,6
Pulmonar	23	32,9	12	29,3	35	31,5
Mucoso	10	14,3	12	29,3	22	19,8
Sangüíneo	17	24,3	2	4,9	19	17,1
Sistema nervoso central	6	8,6	7	17,1	13	11,7
Adrenal	2	2,9	9	22,0	11	9,9
Laríngeo	0	-	5	12,2	5	4,5
Urínario	2	2,9	2	4,9	4	3,6
Renal	1	1,4	1	2,4	2	1,8
Intestinal	2	2,9	0	-	2	1,8
Ósseo	1	1,4	0	-	1	0,9
Pâncreas	1	1,4	0	-	1	0,9
Testículos	1	1,4	0	-	1	0,9
Tireóide	1	1,4	0	-	1	0,9

HD: histoplasmose disseminada

conhecido com microfocos contaminados com *H. capsulatum*, 61 (87,1%) pacientes eram procedentes da Grande Porto Alegre. O tempo de sintomas decorrido até o diagnóstico foi até um mês em 21 pacientes, de 1 a 11 meses em 35 e um ano ou mais em 4 pacientes. Não foi possível coletar este dado em 10 pacientes. Três pacientes deste grupo tiveram diagnóstico por necropsia.

As manifestações clínicas de caráter sistêmico estiveram presentes em 68 (97,1%) pacientes, enquanto as manifestações respiratórias em 43 (61,4%). Trinta e quatro pacientes tinham confirmação diagnóstica em uma localização, 23 em duas localizações e 13 em três ou mais sítios.

Os pacientes com aids apresentaram 44,3% de envolvimento cutâneo, sistema monocítico-macrofágico em 25 (35,7%), pulmonar em 23 (32,9%), sangüíneo em 17 (24,3%), mucosa em 10 (14,3%), sistema nervoso central em 6 (8,6%), adrenal em 2 (2,9%).

Além da histoplasmose, 43 (61,4%) pacientes apresentavam uma ou mais doenças associadas. Candidose oral, candidose esofágica ou sistêmica, herpes zoster, pneumocistose, tuberculose, criptococose, dermatofitose, toxoplasmose cerebral, sarcoma de Kaposi, molusco contagioso, criptosporidiose, endocardite estafilocócica, condiloma plano e hepatite B foram diagnosticadas em frequência decrescente (Tabela 3).

Tratamento empírico para tuberculose ocorreu em 18 (25,7%) pacientes antes de terem o diagnóstico de histoplasmose. A anfotericina B foi utilizada como tratamento em 39 (55,7%) pacientes. Dos 70 pacientes acompanhados, vinte e sete (38,6%) morreram.

Tabela 3 - Outras infecções oportunistas em pacientes com aids e HD.

Patógeno	Número	Porcentagem
<i>Candida</i> sp	10	14,3
Herpes-zoster	9	12,9
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	8	11,4
Tuberculose	5	7,1
<i>Cryptococcus</i> sp	4	5,7
<i>Toxoplasma gondii</i>	3	4,3
<i>Criptosporidium</i> sp	2	2,9
Nenhuma	27	38,6

HD: histoplasmose disseminada

Aspectos radiológicos. As alterações radiológicas nos pacientes com comprometimento pulmonar comprovado pela presença do *H. capsulatum*, foram predominantemente infiltrado intersticial (82,6%) nos pacientes com aids e não houve padrão predominante nos pacientes sem aids. A Tabela 4 descreve os achados radiológicos de todos os pacientes estudados. As radiografias de tórax eram anormais em pelo menos 61,4% dos casos com aids e 22% dos casos sem aids.

Tabela 4 - Achados radiológicos de tórax.

Variáveis	HD em pacientes com aids (70)		HD em pacientes sem aids (41)	
	nº	%	nº	%
	Normal	10	14,3	19
Infiltrado difuso	33	47,1	6	14,6
Infiltrado local	4	5,7	3	7,3
Adenopatia mediastinal	4	5,7	2	4,8
Granuloma calcificado	3	4,3	0	0
Não realizado	17	24,3	13	31,7

HD: histoplasmose disseminada

Avaliação micológica. HD em pacientes sem aids: a microscopia foi positiva em 36 (87,8%) casos, o cultivo em 17 (41,5%) casos, e a reação de imunodifusão radial dupla para *H. capsulatum* em 17 (65,3%) dos 26 pacientes que realizaram o exame. HD em pacientes com aids. A microscopia foi positiva em 56 (80%) casos, o cultivo em 36 (51,4%) casos, e a reação de imunodifusão radial dupla para *H. capsulatum* em 18 (54,5%) dos 33 pacientes que realizaram o exame (Tabela 1).

DISCUSSÃO

A histoplasmose é doença reconhecidamente endêmica no Rio Grande do Sul. O alto índice de positividade à histoplasmina²⁵, o isolamento do *H. capsulatum* de amostras de solo¹⁸, a identificação de todas formas clínicas da doença, a forma pulmonar aguda, a forma pulmonar cavitária crônica que dependem de grande inóculo de propágulos fúngicos e a doença em lactente corroboram esta idéia¹⁷.

Nas últimas décadas, devido ao acréscimo da população com imunidade celular deprimida, o número de casos da forma disseminada da micose sobrepujou as outras formas clínicas²⁴.

Com o surgimento da pandemia de infecção pelo HIV, a aids se tornou a doença predisponente mais frequentemente associada à HD²⁴. No Rio Grande do Sul, no período de 1987 a 2002 foram notificados 194 (0,9%) casos de histoplasmose disseminada em uma população de 21.519 pacientes com aids¹⁶. Na presente série, setenta (63,1%) pacientes apresentavam aids como fator predisponente. Em 25 (22,5%) pacientes não foi encontrada doença predispondo à disseminação, o que pode ter justificativa em uma imunossupressão transitória⁶. Wheat refere 20% de pacientes sem fator de risco identificável e sugere defeitos não reconhecidos na imunidade celular²¹ ou mecanismos supressores da célula T mediados pelo *H. capsulatum*¹¹. A Figura 1 apresenta os casos de HD desta série comparados com os casos notificados no Rio Grande do Sul.

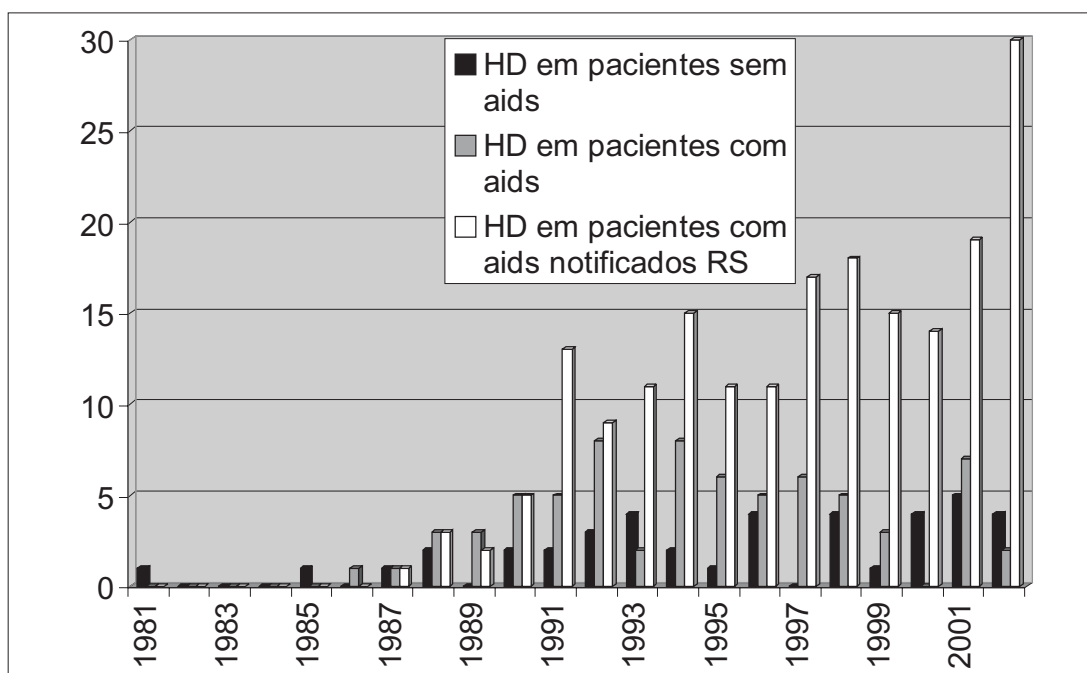


Figura 1 - Comparação dos casos de histoplasmose disseminada desta série com os notificados no Rio Grande do Sul.

A histoplasmose que se caracteriza por acometer extremos de idade na sua forma disseminada, não apresenta este comportamento em pacientes com aids já que a maioria destes adquirem a doença quando adulto jovem. Na presente série, no grupo sem aids a idade variou de 18 meses a 77 anos e no grupo com aids de 21 a 57 anos.

A alta incidência de casos na região urbana e a ausência de história recente de contato com microfocos contaminados com *H. capsulatum* indica que pacientes sintomáticos devem ser investigados mesmo sem este fator de risco.

O tempo decorrido do início dos sintomas até o diagnóstico etiológico foi maior que um mês em pelo menos 80,4% dos pacientes sem aids e em pelo menos 55,7% dos pacientes com aids. Este retardo diagnóstico decorre da HD ser confundida com outras doenças granulomatosas, especialmente tuberculose e com a própria aids¹², contribuindo para evolução desfavorável mesmo com terapêutica antifúngica adequada.

Os pacientes com aids apresentaram alto (44,3%) índice de acometimento cutâneo, quando comparados a estudos norte-americanos onde este não passou de 7%⁹. Outros estudos brasileiros também relataram alto índice de acometimento cutâneo em pacientes com aids, como 66% em São Paulo¹, 38,8% em Minas Gerais² e 56% no Rio Grande do Sul¹³. Os pacientes que tiveram o diagnóstico de histoplasmose com menos de um mês de sintomas manifestaram o mesmo padrão, evidenciando que as lesões cutâneas não foram decorrentes de retardo do diagnóstico com conseqüente avanço da doença. Este achado sugere a possibilidade de diferentes cepas do *H. capsulatum*¹⁰ serem responsáveis por diferentes manifestações clínicas⁹. O tropismo pelo sistema monocítico-macrofágico se explica por ser o *H. capsulatum* um fungo de parasitismo intracelular.

O achado radiológico não foi considerado um critério diagnóstico confiável para a micose uma vez que outras doenças

que acometem freqüentemente imunodeprimidos, principalmente pacientes com aids têm características radiológicas semelhantes, como pneumocitose e tuberculose miliar. Por outro lado, a radiografia de tórax normal não exclui a doença^{4 14 24}. O envolvimento pulmonar foi considerado exclusivamente quando havia a presença de *H. capsulatum* em espécimes clínicos procedentes do trato respiratório inferior.

As manifestações do sistema nervoso central (SNC) ocorrem em 10 a 20% dos casos de histoplasmose disseminada. O cérebro, as meninges e a medula espinhal podem ser afetadas, como achado clínico isolado ou parte de uma disseminação progressiva²². Na presente série, o *H. capsulatum* foi evidenciado no SNC em 7 (17%) pacientes sem aids e 6 (8,6%) dos pacientes com aids, com mortalidade elevada, 42,9 e 66,7%, respectivamente. Entre os pacientes sem aids predominou a manifestação isolada do SNC, associada à derivação ventrículo-peritoneal (DVP) por hidrocefalia. Estes casos, embora freqüentes nesta série foram raramente relatados na literatura pela ausência de rotina micológica para o líquido^{5 15 19}. Nestes pacientes houve troca da DVP por repetidas obstruções da válvula, o que levou a recomendar-se para a neurocirurgia o hábito de enviar amostras de líquido para sorologia e cultivo, acarretando alta positividade diagnóstica. Nos pacientes com DVP, é preferível colher o líquido da válvula. Entre os pacientes com aids, predominou a disseminação para múltiplos sítios, ocasionando maior índice de óbito apesar do diagnóstico mais precoce (Tabela 5).

O isolamento do *H. capsulatum* em cultivo é o padrão ouro para o diagnóstico micológico. É importante salientar que cultivos em meios seletivos devem fazer parte da rotina laboratorial para amostras potencialmente contaminadas^{20 21}. Quanto à microscopia, a técnica de Gomori-Grocott permitiu a visualização dos elementos fúngicos em mais de 80% dos casos nesta série. Por outro lado, a soromicologia foi

Tabela 5 - Pacientes com histoplasmose no SNC.

Sexo Raça Idade	Apresentação Clínica	TS	DVP	Material	Micológico		IDh banda M	Tto	Outro sítio	Desfecho Clínico
					Direto	Cultivo				
Pacientes sem AIDS										
M, B 3 a	Meningismo, alteração da consciência, sinais piramidais	3 m	-	Soro Líquor Necropsia	- - +	- - NR	NR NR	NR	-	Óbito
F, B 65 a	Cefaléia, ataxia, alteração da consciência	6 m	+	Soro Líquor	- -	+ +	+ NR	Itra Fluco	-	Bem sem seqüelas
M, B 34 a	Febre, alteração de consciência, náuseas e vômitos	48 m	+	Soro Líquor	- -	+ +	+ +	Anfo	-	Seqüelas cognitivas leves
F, B 19 a	Febre, meningismo, alteração de consciência	2 m	+	Soro Líquor	- -	+ +	NR +	Anfo	-	Bem sem seqüelas
F, B 54 a	Cefaléia, paresia de nervos cranianos, ataxia e coma	1 m	+	Soro Líquor	- -	+ +	+ +	Anfo Fluco	-	Bem sem seqüelas
F, B 14 a	Febre, cefaléia, vômitos, hipertensão endocraniana	3 m	+	Soro Líquor	- -	+ +	+ NR	Anfo Ceto	+	Óbito
M, B 18 m	Febre, convulsões	13 m	-	Soro Líquor Necropsia	- - +	- - NR	+ NR	Anfo Fluco	+	Óbito
Pacientes com AIDS										
M, B 28 a	Alteração de consciência, hiperreflexia	10 d	-	Soro Necropsia	+ -	NR	NR	NR	+	Óbito
M, B 50 a	Cefaléia, hemiparesia súbita progressiva à esquerda, convulsões	1 m	-	Soro Líquor Biópsia	NR + +	NR + NR	+ NR	Anfo	-	Óbito
M, B 42 a	Febre, cefaléia, convulsões, hemianopsia temporal à direita	4 m	-	Soro Biópsia	+ -	NR	+ NR	Anfo	+	Óbito
F, B 25 a	Febre, cefaléia, vômitos	2 m	-	Soro Líquor	- -	+ +	+ NR	Anfo	+	Bem sem seqüelas
M, B 32 a	Alteração de consciência	?	-	Soro Necropsia	+ -	NR	NR	NR	+	Óbito
M, N 33 a	Meningismo	1 m	-	Soro Líquor	- -	+ +	- NR	Anfo Fluco	-	Bem sem seqüelas

TS: tempo de sintomas; DVP: derivação ventrículo-peritoneal; IDh: imunodifusão para histoplasmose; Tto: tratamento; M: masculino; F: feminino; B: branca; N: negra; m: meses; a: anos; -: negativo; +: positivo; NR: não realizado; Anfo: anfotericina B; Fluco: fluconazol; Ceto: cetoconazol; Itra: itraconazol.

importante na triagem diagnóstica, mesmo tratando-se de pacientes imunodeprimidos.

Para finalizar, o fato da histoplasmose não apresentar achados clínico-radiológicos patognomônicos demanda alto índice de suspeição clínica por parte do médico. Da mesma forma, a investigação laboratorial deve ser ampla e não direcionada para um grupo de agentes infecciosos. Quanto ao diagnóstico histopatológico, é importante lembrar que o *H. capsulatum* pode não ser visualizado nos cortes corados pelo H&E, devido ao diminuto tamanho (2-5µm), tornando premente o uso de técnica específica para fungos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alves KS. Histoplasmose disseminada e Síndrome de imunodeficiência adquirida. Estudo clínico laboratorial de 28 casos. Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, 1996.
- Borges AS, Ferreira MS, Silvestre MT, Nishioka SD, Rocha A. Histoplasmosis in immunodepressed patients: study of 18 cases seen in Uberlândia. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 30:119-124, 1997.
- Centers for Disease Control and Prevention. Revision of the CDC surveillance case definition for the acquired immunodeficiency syndrome. Morbidity and Mortality Weekly Report 36 (supl 1):1S-15S, 1987.
- Conces DJ, Stockberger SM, Tarver RD, Wheat LJ. Disseminated histoplasmosis in aids: findings on chest radiographs. American Journal of Radiology 160:15-19, 1993.
- Enarson DA, Keys TE, Onofrio BM. Central nervous system histoplasmosis with obstructive hydrocephalus. The American Journal of Medicine 64:895-896, 1978.
- Goodwin RA, Shapiro JL, Thurman GH, Thurman SS, Des Prez RM. Disseminated histoplasmosis: clinical and pathological correlations. Medicine 59:1-33, 1980.
- Hajjeh RA, Pappas PG, Henderson H, Lancaster D, Bamberger DM, Skahan KJ, Phelan MA, Cloud G, Holloway M, Kauffman CA, Wheat LJ, and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Multicenter case-control study of risk factors for histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected persons. Clinical Infectious Diseases 32:1215-1220, 2001.
- Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM, Powderly WG, Hafner R, Kauffman CA, Dismukes WE. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. Annals of Internal Medicine 137:105-110, 2002.
- Karimi K, Wheat LJ, Connolly P, Cloud G, Hajjeh R, Wheat E, Alves K, Lacaz CS, Keath E. Differences in histoplasmosis in patients with acquired

- immunodeficiency syndrome in the United States and Brazil. *The Journal of Infectious Diseases* 186:1655-1660, 2002.
10. Kasuga T, Taylor JW, White TJ. Phylogenetic relationships of varieties and geographical groups of the human pathogenic fungus *Histoplasma capsulatum*. *Journal of Clinical Microbiology* 37:653-663, 1999.
 11. Payan DG, Wheat LJ, Brahmī Z, Ip S, Hansen WP, Hoffman RA, Healey K, Rubin, RH. Changes in immunoregulatory lymphocyte populations in patients with histoplasmosis. *Journal of Clinical Immunology* 4:98-107, 1984.
 12. Rippon JW. *Histoplasmosis (Histoplasmosis capsulati)*. In: Rippon JW (ed) *Medical Mycology*, 3rd edition, WB Saunders Company, Philadelphia, p. 381-423, 1988.
 13. Rocha MM, Severo LC. Disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 36:167-170, 1994.
 14. Sathapatayavongs B, Batteiger BE, Wheat J, Slama TG, Wass JL. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis during two large urban outbreaks. *Medicine* 62:263-270, 1983.
 15. Schwartz JG, Tio FO, Fetchick RJ. Filamentous *Histoplasma capsulatum* involving a ventriculoatrial shunt. *Neurosurgery* 18:487-490, 1986.
 16. Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul. Sistema de informações de agravos e notificações (SINAN). Banco de dados do Ministério da Saúde. Seção de controle de DST/Aids, 1987-2002.
 17. Severo LC, Oliveira FM, Irion K, Porto NS, Londero AT. Histoplasmosis in Rio Grande do Sul: a 21-year experience. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 43:183-187, 2001.
 18. Severo LC, Petrillo VF, Camargo JJ, Geyer GR, Porto NS. Acute pulmonary histoplasmosis and first isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil of Rio Grande do Sul, Brasil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 28:51-55, 1986.
 19. Tiraboschi I, Casas Parera I, Pikielny R, Scattini G, Micheli F. Chronic *Histoplasma capsulatum* infection of the central nervous system successfully treated with fluconazole. *European Neurology* 32:70-73, 1992.
 20. Unis G, Silva VB, Severo LC. Histoplasmoze disseminada e SIDA. Importância do meio de cultivo para o espécime clínico-broncoscópico. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 37:234-237, 2004.
 21. Wheat LJ. Laboratory diagnosis of histoplasmosis: update 2000. *Seminars in Respiratory Infections* 16:131-140, 2001.
 22. Wheat LJ, Batteiger BE, Sathapatayavongs B. *Histoplasma capsulatum* infections of the central nervous system. A clinical review. *Medicine* 69:244-260, 1990.
 23. Wheat LJ, Chetchotisakd P, Williams B, Connolly P, Shutt K, Hajjeh R. Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. *Clinical Infectious Diseases* 30:877-881, 2000.
 24. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, Curfman ME, Eads ME, Israel KS, Norris SA, Webb DH, Zeckel ML. Disseminated histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine* 69:361-374, 1990.
 25. Zembrzuski MM, Bassanesi MC, Wagner LC, Severo LC. Inquérito intradérmico com histoplasmina e paracoccidioidina em duas regiões do Rio Grande do Sul. *Revista Brasileira de Medicina Tropical* 28:1-3, 1996.