

Istoplasmosi: la multiforme faccia di una patologia rara

Histoplasmosis: the multiple sides of an uncommon disease

Francesco Amadori¹, Roberta Doria¹, Giulia Gemignani¹, Sarah Flammini¹,
Alessandro Leonildi¹, Eugenio Mario Ciancia², Maurizio Sanguinetti³,
Francesco Menichetti¹

¹Unità Operativa di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italy;

²Unità Operativa di Anatomia Patologica Seconda, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italy;

³Laboratorio di Microbiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico A. Gemelli, Roma, Italy

INTRODUZIONE

Histoplasma capsulatum è un fungo dimorfo endemico in Asia, Africa, Nord e Sud-America [1]. Negli individui immunocompetenti causa infezioni polmonari autolimitantesi che generalmente non richiedono terapia antifungina, mentre nei soggetti con deficit dell'immunità cellulo-mediata determina una malattia disseminata ad andamento progressivo e ingravescente ed esito spesso fatale [1-4].

Nelle persone con infezione da HIV l'istoplasmosi disseminata è considerata patologia AIDS-definente e si manifesta con un quadro polimorfo che può mimare altre patologie quali la polmonite da *Pneumocystis jiroveci*, la tubercolosi disseminata, ed i linfomi [5, 6].

Le manifestazioni cliniche sono prevalentemente aspecifiche e comprendono febbre, perdita di peso, sintomatologia respiratoria, diarrea ed epatosplenomegalia (Tabella 1) [2, 4, 5, 7].

Descriviamo 2 casi di istoplasmosi disseminata in pazienti HIV-positivi osservati nel 2012 presso la U.O. di Malattie Infettive dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa che ben riassumono la diversa patomorfosi che tale patologia può assumere in relazione allo stato dell'immunità cellulare (Tabella 2).

Corresponding author

Francesco Amadori

E-mail: amad.france@gmail.com

CASO CLINICO 1

Donna di 39 anni, thailandese, in Italia da circa 20 anni, affetta da infezione da HIV ed epatite cronica da HBV e HDV note dal 1996; assume terapia antiretrovirale dal 1996 al 2002, quando interrompe autonomamente.

Si rivolge ai nostri ambulatori nell'ottobre 2012 a seguito di disfagia. Effettua endoscopia digestiva superiore che risulta positiva per candidosi esofagea (causa di notifica di AIDS). La situazione immuno-virologica risulta la seguente: HIV RNA 23.942 cp/ml (log 4,4) e CD4 26/mm³ (6,3%).

In data 2/10/2012 riprende TARV con emtricitabina/tenofovir e raltegravir.

Si ricovera presso la nostra clinica in data 17/11/2012 per persistente disfagia, epigastralgia, anoressia, febbre intermittente e calo ponderale (circa 20 kg dal giugno 2012).

Il peso corporeo al ricovero è di 35 Kg (BMI: 14).

Gli esami ematochimici documentano lieve anemia da disordine cronico (GR 3.320.000/mm³; emoglobina 9,3 g/dl; ferritina 669 ng/ml [v.n. 13-150]); leucopenia (GB 960/mm³ con neutrofili 640/mm³); incremento degli indici di flogosi (VES 52 mm/h [v.n. <30]; PCR 4,45 mg/dl [v.n. < 0,5]; procalcitonina 0,86 ng/ml [v.n. < 0,5]); aumento dell'LDH (820 U/l [v.n. 135-214]); riduzione degli indici di sintesi epatica (albumina 2 g/dl; pseudocolinesterasi 1.230 U/l [v.n. 5.300-12.900]); iponatremia (Na⁺ 127 mEq/l).

La conta dei linfociti CD4 è di 8/mm³ (4,8%) e l'HIV RNA è di 75.181 cp/ml (log 4,9).

Tabella 1 - Quadro clinico-laboratoristico dell'istoplasmosi nell'AIDS e nei casi descritti (tabella adattata da Gutierrez et al. (2)).

	Frequenza	Caso 1	Caso 2
Febbre	92%	Presente	Presente
Sintomi respiratori	63%	Presente	Assente
Perdita di peso	62%	Presente	Assente
Diarrea	50%	Assente	Assente
Epatosplenomegalia	42%	Assente	Presente
Linfadenopatia	19%	Presente	Presente
Lesioni cutanee	17%	Assenti	Presenti*
Aumento LDH	74%	Presente	Presente
Aumento transaminasi	48%	Assente	Assente
Pancitopenia	35%	Anemia- Leucopenia	Piastrinopenia

*Le lesioni cutanee del paziente n° 2 sono state biopsiate permettendo la diagnosi di SK cutaneo.

Tabella 2 - Caratteristiche dei casi descritti.

	Caso 1	Caso 2
Provenienza	Thailandia	Brasile
Sesso	F	M
Età	39	24
Permanenza in Italia	20 anni	6 anni
Diagnosi HIV	1996	2012
Log HIV-RNA	4,9	3,8
CD4/mm ³	8	157
CD4 %	4,8	42,8
Clinica	Febbre, astenia, calo ponderale	Febbre, astenia, epatosplenomegalia
LDH (U/l)	820	1.823
Materiale diagnosi	BAL	Biopsia linfonodo
Terapia	fluconazolo → amfotericina B → itraconazolo → voriconazolo	amfotericina B → itraconazolo
Outcome	Positivo	Positivo

I dati ossimetrici arteriosi evidenziano una modesta alcalosi respiratoria (pH 7,54; paO₂ 79,7 mmHg; paCO₂ 22,8 mmHg; BE -1,3).

L'Rx torace (17/11/2012) mostra numerose e diffuse piccole opacità nodulari da impegno alveolare associate ad accentuazione dell'interstizio (Figura 1).

In data 19/11/2012 viene effettuato broncolavaggio: l'esame microscopico per *Pneumocystis carinii* (IF indiretta e colorazione di Gomori-Grocott) risulta negativo, ma nell'attesa dei colturali la paziente inizia terapia empirica con cotrimossazolo

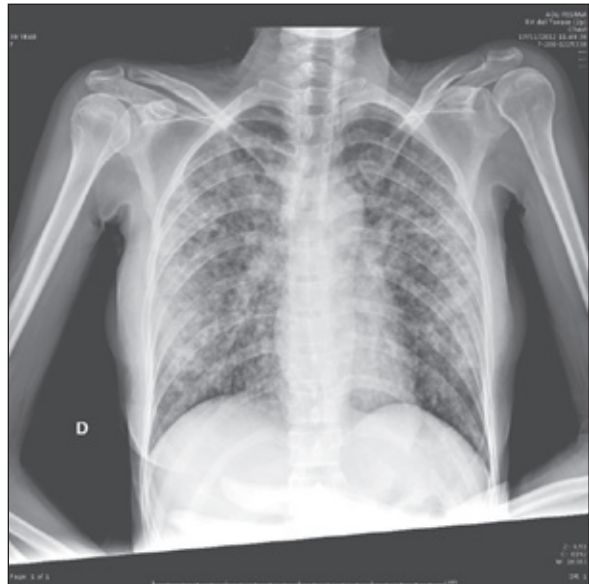


Figura 1 - Rx torace (paziente 1). Numerose diffuse piccole opacità nodulari associate ad accentuazione dell'interstizio.



Figura 2 - TC torace (paziente 1). Estese aree di aumentata densità a vetro smerigliato con ispessimenti micronodulari dei setti.

(15 mg/kg di trimetoprim in 3 somministrazioni) e prosegue fluconazolo per la persistente candidosi esofagea.

La TC torace-addome (Figura 2), effettuata in data

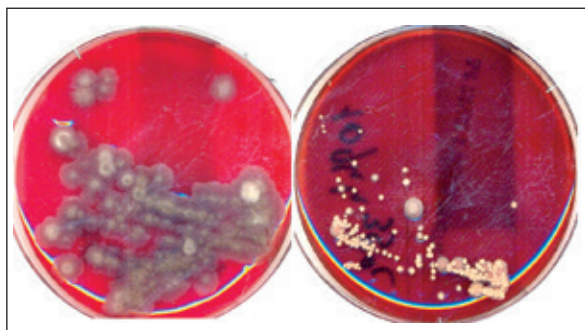


Figura 3 - BAL: es. colturale su agar sangue (paziente 1). A sn colonie di miceti filamentosi cresciute a temperatura ambiente (a 7 giorni). A dx colonie di miceti lieviformi cresciute a 35°C (a 7 giorni).

23/11/2012, conferma estese aree di aumentata densità parenchimale a vetro smerigliato e ispessimenti micronodulari dei setti, cui si associano linfoadenomegalie paratracheali, prevascolari, sottocarenali e ilari bilaterali (diametro massimo 11 mm); in ambito addominale linfoadenomegalie (diametro massimo 1,2 cm).

Gli esami culturali su broncolavaggio e le subcolture evidenziano rare colonie di elementi fungini dimorfi (lieviformi a 35°C e filamentosi a temperature ambiente) non ulteriormente identificati (Figura 3).

La paziente prosegue terapia con cotrimossazolo e fluconazolo con miglioramento clinico (scomparsa della febbre e incremento del peso corporeo), ematobiochimico (normalizzazione dell'LDH e degli indici di flogosi) e strumentale (riduzione delle aree di aumentata densità, delle micronodulazioni e dei linfonodi mediastinici); persiste invece la bicitopenia.

In data 18 dicembre (1 mese dopo il BAL) si acquisisce l'identificazione di *Histoplasma capsulatum* tramite amplificazione genica effettuata dal Laboratorio di Microbiologia dell'Università Cattolica di Roma.

In data 19 dicembre viene interrotta terapia con fluconazolo, proseguito cotrimossazolo a dosaggio profilattico e introdotta terapia con amfotericina B liposomiale (3 mg/kg), protratta per 15 giorni e seguita da terapia di mantenimento con itraconazolo soluzione orale (200 mg x 2).

Per persistenza di leucopenia e anemia la paziente viene sottoposta a biopsia osteomidollare (31/12/2012) risultata nella norma e negativa per la ricerca di microparassiti. Il quadro di citopenia

successivamente va incontro a normalizzazione. La paziente viene quindi seguita in regime ambulatoriale.

Dopo 1 mese l'itraconazolo viene sospeso per epatotossicità e, dopo normalizzazione delle transaminasi, sostituito con voriconazolo (200 mg x 2); nel settembre 2013 anche il voriconazolo viene sospeso per rialzo dei valori di transaminasemia. Alla TC di controllo del 10 ottobre 2013 il quadro risulta notevolmente migliorato, con scomparsa delle linfoadenomegalie mediastiniche e addominali e riduzione dell'ispessimento della parete cecale e dei linfonodi pericecali.

All'ultima visita (dicembre 2013) la paziente è in buone condizioni generali e presenta un miglioramento del quadro immunovirologico, con viremia < 20 copie/ml e CD4 203/mm³ (12,7%).

La nostra diagnosi è stata di "AIDS. Istoplasmosi disseminata. Epatite cronica B/D. Candidosi esofagea".

■ CASO CLINICO 2

Transessuale brasiliano di 24 anni, in Italia dal 2006. In aprile 2012 primo riscontro di infezione da HIV con CD4 38/mm³ (5,3%) e carica virale pari a log 5,3 (207.348 copie/ml). Risposta eclatante alla TARV con rapido incremento dei CD4 e abbattimento della carica virale; tali parametri risultano inoltre soggetti a notevole fluttuazione a causa della sospensione di due linee terapeutiche per lo sviluppo di rash cutaneo. Al momento del ricovero il paziente è in terapia con abacavir/lamivudina e darunavir/ritonavir (III linea terapeutica).

Si ricovera il 20 agosto 2012 per astenia, febbre (40°C) e marcata epatosplenomegalia.

Gli esami ematochimici documentano lieve anemia da malattia cronica (GR 3.830.000/mm³; emoglobina 11,1 g/dl; ferritina 20.502 ng/ml); leucopenia (GB 2.260/mm³ con neutrofilo 1.640/mm³); piastrinopenia (PLT 42.000/mm³); incremento degli indici di flogosi (PCR 8,53 mg/dl [v.n. <0,5]; procalcitonina 1,12 ng/ml [v.n. <0,5]; FDP 27,9 mg/l [v.n. <0,3]); aumento di alcuni parametri enzimatici (AST 173 U/l [v.n. <40]; LDH 1.823 U/l [v.n. 135-225]; CPK 795 U/l [v.n. <190]); iponatremia (Na⁺ 123 mEq/L); lieve ipocalcemia (Ca²⁺ 7,8 mg/dl).

La conta dei linfociti CD4 è di 157/mm³ (42,8%) e l'HIV RNA è di 6.855 cp/ml (log 3,8).

I dati ossimetrici arteriosi rilevano alcalosi respiratoria (pH 7,49; paO_2 101,1 mmHg; $paCO_2$ 29,5 mmHg; BE -0,5).

La TC torace-addome con mdc del 21/8/2012 (Figura 4) conferma la splenomegalia (DL 17 cm) e rileva una massa solida a livello dell'ilo epatico e multiple linfadenopatie mesenteriali e retroperitoneali (dimensione massima 15x23 mm). Il quadro clinico, ematobiochimico e radiologico appare suggestivo per patologia linfoproliferativa.

La BOM (23/8/2012) risulta negativa per infiltrazione neoplastica, mostrando esclusivamente lieve iperplasia delle 3 linee maturative.

Il paziente viene quindi sottoposto (27/8/2012) a biopsia laparoscopica della massa ilare epatica con contestuale linfadenectomia (asportazione di 2 linfonodi del mesocolon ascendente).

L'esame istologico evidenzia un quadro di linfadenite granulomatosa non necrotizzante con infiltrato istiocitario e cellule giganti multinucleate tipo Langhans, sia sul materiale epatico che linfonodale. Sul materiale ilare linfonodale si evidenziano inoltre microrganismi gemmanti prevalentemente a sede intracellulare, riferibili a miceti, verosimilmente del genere *Histoplasma* spp (Figura 5).

La conferma proviene dall'esame culturale che risulta positivo per un fungo dimorfo (colonie fi-

lamentose a temperatura ambiente e lievitriformi a 35°C); l'amplificazione genica sulle colonie, effettuata presso l'Istituto di Microbiologia dell'Università Cattolica di Roma, permette di identificare l'isolato come *H. capsulatum*.

Contestualmente la sierologia in immunodiffusione risulta positiva per *H. capsulatum*.

A latere TC e RMN cerebrale (22 e 24/8/2012), effettuate per ipostenia arto inferiore dx, che evidenziano due lesioni cerebrali localizzate rispettivamente nel nucleo pallido di sinistra e a livello della circonvoluzione frontale media destra, compatibili con lesioni ascessuali. Tali lesioni vengono giudicate come parte dell'infezione fungina.

Alla diagnosi di istoplasmosi inizia terapia con amfotericina B liposomiale (3/9/2012) secondo schema per infezione cerebrale (5 mg/kg/die); tale trattamento si associa a una marcata e persi-

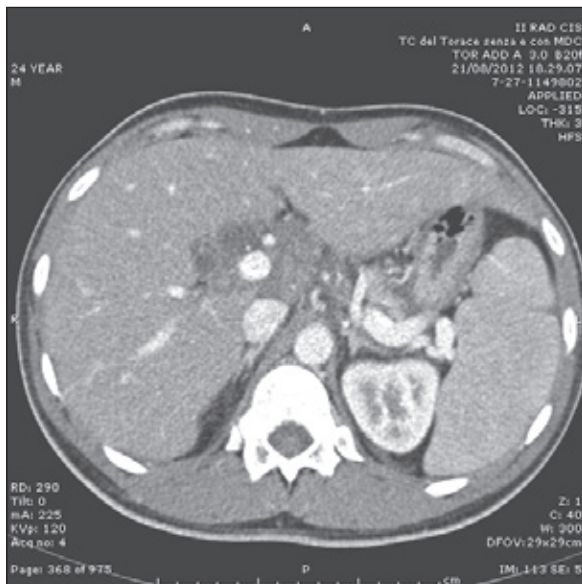


Figura 4 - TC addome (paziente 2). Massa solida ipodensa in sede ilare epatica e splenomegalia (asse longitudinale 17 cm).

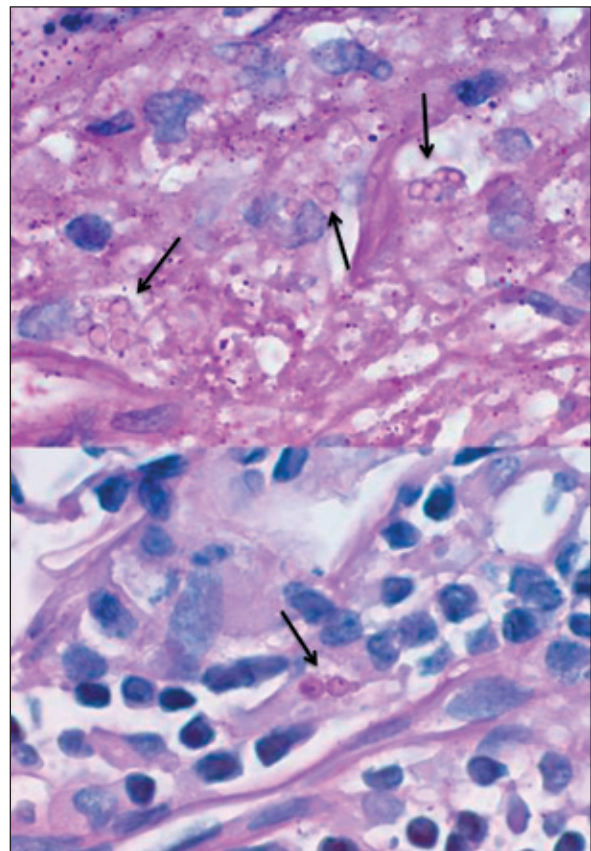


Figura 5 - Biopsia linfonodale: esame istologico (paziente 2). Forme fungine gemmanti (colorazione PAS 1.000x).

stente ipokaliemia che necessita di costante integrazione endovenosa di potassio.

Nelle settimane successive il paziente va incontro a un notevole miglioramento sia clinico (apiressia stabile) che strumentale (riduzione della splenomegalia e delle linfadenopatie).

In data 10/10/2012 il paziente presenta febbre e cefalea e la TC cranio mostra un peggioramento delle lesioni cerebrali per aumento di dimensioni e comparsa di edema peri-lesionale.

La dissociazione tra miglioramento radiologico epato-spleno-linfonodale e peggioramento cerebrale mette in discussione l'ipotesi inizialmente formulata di ascessi cerebrali fungini e rende probabile una contestuale toxoplasmosi (sierologia positiva per infezione pregressa), che viene trattata dapprima con cotrimossazolo e a seguire con atovaquone in associazione a pirimetamina per comparsa di rash cutaneo.

Dopo 6 settimane la terapia endovenosa antifungina viene trasformata in terapia orale con itraconazolo sospensione orale (200 mg x 2/die) poi definitivamente sospesa dopo 6 mesi.

La terapia anti-toxoplasmica viene invece sospesa dopo 3 mesi dall'introduzione.

Nell'ottobre 2013, a 14 mesi dalla diagnosi di istoplasmosi, il paziente presenta buone condizioni generali e marcato incremento ponderale (+25 kg) all'ultimo controllo immunovirologico (settembre 2013) presenta viremia stabilmente sotto le 20 copie/ml e conta CD4 pari a 398/mm³ (16,1%).

La nostra diagnosi è stata di "Istoplasmosi disseminata con interessamento linfonodale ed epato-splenico in corso di IRIS in AIDS. Toxoplasmosi cerebrale".

■ DISCUSSIONE

L'istoplasmosi disseminata è una patologia AIDS-definente, relativamente frequente nelle aree endemiche, che può sporadicamente presentarsi anche in zone non endemiche (seppure con una frequenza notevolmente inferiore), il che può generare rilevante ritardo diagnostico [4].

La difficoltà diagnostica è inoltre implementata dalla rilevante variabilità del quadro clinico, che può inizialmente indirizzare verso altre patologie AIDS-relate, come nei due casi descritti: la paziente n. 1 presentava infatti un quadro suggestivo di PCP (febbre, calo ponderale e *imaging* polmonare

di opacità a vetro smerigliato), mentre nel caso n. 2 si è inizialmente ipotizzata una patologia linfoproliferativa [4, 7].

Altro fattore confondente è la frequente concomitanza di altri patogeni opportunisti che può confondere il quadro clinico, come avvenuto con la neurotoxoplasmosi del paziente n. 2 [2].

Al fine di una diagnosi più precoce è quindi auspicabile che l'istoplasmosi sia sempre tenuta presente nella diagnosi differenziale delle malattie febbrili dei pazienti con infezione da HIV, in particolare se il soggetto in questione è originario di una zona endemica o vi ha soggiornato.

La ricerca degli anticorpi anti-*Histoplasma* con la tecnica dell'immunodiffusione può essere d'aiuto, ma è bene ricordare che nell'istoplasmosi disseminata c'è un'importante quota di falsi negativi (sensibilità intorno al 70%), per cui la negatività del test non permette di escludere l'infezione in via definitiva in presenza di un forte sospetto clinico che impone quindi la prosecuzione dell'iter diagnostico [8, 9].

Poiché i livelli anticorpali restano elevati per anni dopo l'esposizione, il test può anche essere usato come screening nei soggetti HIV-positivi provenienti da aree endemiche, per identificare quelli venuti in contatto con il fungo e quindi a rischio di riattivazione nel caso di immunodeficit avanzato [4, 8].

Gli esami ematici sono di scarso ausilio nella diagnosi, data l'aspecificità delle più comuni alterazioni (anemia, leucopenia, piastrinopenia, aumento della ferritinemia e delle transaminasi); l'alterazione più tipica sembra essere un marcato aumento dell'LDH (>600 U/l) [6], che in effetti è stato documentato in entrambi i nostri pazienti [1, 4].

Considerate le difficoltà diagnostiche è dunque importante una ricerca accurata del micete in campioni biologici adeguati: nei due casi illustrati la diagnosi di istoplasmosi non è stata inizialmente considerata ed è stata raggiunta nell'ambito di un percorso diagnostico complesso che ha portato all'isolamento del fungo rispettivamente da biopsia linfonodale e da liquido di lavaggio bronco-alveolare.

Un aspetto di assoluto rilievo che emerge dalla descrizione dei due casi è però il diverso meccanismo patogenetico che la malattia può sottendere. Nella maggioranza dei casi l'istoplasmosi disseminata colpisce pazienti affetti da una compro-

missione dell'immunità cellulo-mediata, come avviene nell'infezione avanzata da HIV. Se infatti nell'ospite immunocompetente l'infezione da *Histoplasma* presenta per lo più un carattere autolimitante, nel paziente con grave compromissione dell'immunità cellulare il micete può avere diffusione sistemica causando una compromissione a carico di diversi organi ed apparati [1, 4, 8].

In alcuni casi la malattia può essere invece espressione della sindrome infiammatoria da ricostituzione immunitaria (IRIS).

L'IRIS è la diretta conseguenza dell'esagerata risposta infiammatoria che fa seguito alla ricostituzione dell'immunità cellulare e si verifica tipicamente in pazienti con AIDS che, a seguito della terapia antiretrovirale, vanno incontro ad un rapido e rilevante incremento dei linfociti CD4-positivi [10]. I più comuni fattori di rischio per lo sviluppo di IRIS sono rappresentati da un'alta viremia basale e da una conta di CD4 inferiore a 50/mm³ [11]. L'IRIS non è esclusiva dei pazienti con AIDS ma è stata anche descritta in altri pazienti immunocompromessi quali trapiantati di organo solido, neutropenici, pazienti trattati con farmaci anti-TNF e persino puerpere [10, 12].

Nei pazienti con AIDS l'IRIS si manifesta in genere nei primi tre mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale ed è accompagnata da un rapido e tangibile declino della replica virale. Se ne distinguono 2 forme: *unmasking IRIS* e *paradoxical IRIS*. Nella prima la risposta immune rende clinicamente evidente un'infezione non nota rimasta fino a quel momento latente; il patogeno responsabile può essere solitamente isolato ed identificato dalle sedi d'infezione, specialmente quando c'è necrosi tissutale.

Nella forma paradossa la precedente infezione opportunistica è nota e già sottoposta a trattamento adeguato, ma va incontro ad un improvviso e ra-

pido peggioramento con l'inizio della terapia antiretrovirale; in tal caso il patogeno può non essere isolato dalle sedi d'infezione e la risposta immune sembra diretta contro antigeni non vitali [13].

I criteri diagnostici di IRIS secondo French sono descritti nella Tabella 3.

I microrganismi associati all'IRIS sono numerosi e comprendono virus (CMV, VZV, HHV-8, JC, HBV, HCV), micobatteri (*Mycobacterium tuberculosis* e Micobatteri atipici), funghi (*Cryptococcus spp*) [11, 14]. Seppur meno frequentemente, sono descritti anche casi dovuti a istoplasmosi [15, 16].

La paziente n. 1 è un classico esempio di istoplasmosi da immunodeficit: la donna era infatti in AIDS e presentava un'alta viremia (log 4,9) associata a un marcato deficit immunitario (8 CD4/mm³ all'esordio), probabilmente presente da tempo in quanto non più in terapia da 10 anni. L'avanzato immunodeficit ha permesso quindi la riattivazione di un'infezione latente in un soggetto proveniente da zona endemica (Thailandia).

Il caso n. 2 può essere invece considerato un'istoplasmosi associata ad *unmasking IRIS*: il paziente ha infatti presentato una marcata risposta alla terapia antiretrovirale, resa ancora più esuberante dall'assunzione discontinua dei farmaci, e la conseguente esaltata attività infiammatoria ha probabilmente smascherato l'infezione rimasta fino ad allora silente, portando allo sviluppo di un quadro clinico conclamato.

La ricostituzione immunitaria è ben evidenziata dalla risalita dei CD4 (criterio diagnostico minore) e soprattutto dal rapido calo della viremia (criterio diagnostico maggiore e importante fattore di rischio per la malattia): l'RNA virale è infatti calato di 1,3 logaritmi nel mese precedente al ricovero, e in precedenza erano stati documentati abbattimenti anche più marcati (fino a 2,8 logaritmi in 2 settimane) [17, 18].

Tabella 3 - Criteri diagnostici di IRIS [adattata da French et al. (17)].

Sono richiesti 2 criteri maggiori oppure 1 criterio maggiore + 2 minori	
Criteri maggiori	Presentazione atipica di un'infezione opportunistica o un tumore in pazienti che stanno rispondendo alla TARV; reazione infiammatoria esagerata e atipica; progressiva disfunzione d'organo o aumento di lesioni preesistenti dopo miglioramento clinico con terapia specifica prima dell'inizio della TARV; o esclusione di cause alternative (effetto tossico dei farmaci, nuova infezione o tumore, fallimento terapeutico)
	Riduzione dell'RNA plasmatico di almeno 1 logaritmo/ml
Criteri minori	Aumento dei CD4 dopo TARV
	Aumento della risposta immune specifica verso il patogeno (es. ipersensibilità ritardata verso antigeni micobatterici)
	Risoluzione spontanea della patologia senza terapia specifica con la prosecuzione della TARV

■ CONCLUSIONI

L'istoplasmosi disseminata è una patologia infettiva poco frequente alle nostre latitudini, la cui patogenesi può sottendere sia un'immunodeficit che una sindrome da ricostituzione immunitaria, e il cui quadro clinico può presentarsi in maniera estremamente variabile. Appare quindi impor-

tante che tale infezione micotica venga tenuta ben presente nella diagnosi differenziale delle malattie febbrili nei pazienti HIV-infetti, anche se residenti in aree non endemiche, così da contenere il ritardo diagnostico ed il ricorso a terapie empiriche non appropriate.

Keywords: histoplasmosis, AIDS, IRIS.

RIASSUNTO

L'istoplasmosi è un'infezione fungina prevalente in aree endemiche (America, Asia, Africa) che assume caratteristiche di invasività in pazienti con compromissione dell'immunità cellulare.

Descriviamo due casi di istoplasmosi disseminata in

pazienti con AIDS che risultano paradigmatici della variabile patomorfosi della malattia, a cui sottendono differenti meccanismi patogenetici: avanzato immunodeficit oppure esaltata ricostituzione immunitaria.

SUMMARY

Disseminated histoplasmosis is an invasive fungal infection documented in patients with impaired cellular immunity coming from endemic areas (America, Asia, Africa). We report two cases of disseminated histoplasmosis in AIDS pa-

tients paradigmatic of the multifaceted nature of the disease, which may be an expression either of an advanced state of immunosuppression or the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS).

■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Wheat L.J., Freifeld A.G., Kleiman M.B., et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 45(7), 807-825, 2007.
- [2] Gutierrez M.E., Canton A., Sosa N., Puga E., Talavera L. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: a review of 104 cases. *Clin. Infect. Dis.* 40(8), 1199-1202, 2005.
- [3] Wheat L.J., Chetchotisakd P., Williams B., Connolly P., Shutt K., Hajjeh R. Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. *Clin. Infect. Dis.* 30(6), 877-881, 2000.
- [4] Wheat L.J. Histoplasmosis: a review for clinicians from non-endemic areas. *Mycoses* 49(4), 274-282, 2006.
- [5] Hajjeh R.A., Pappas P.G., Henderson H., et al. Multicenter case-control study of risk factors for histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected persons. *Clin. Infect. Dis.* 32(8), 1215-1220, 2001.
- [6] Corcoran G.R., Al-Abdely H., Flanders C.D., Geimer J., Patterson T.F. Markedly elevated serum lactate dehydrogenase levels are a clue to the diagnosis of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *Clin. Infect. Dis.* 24(5), 942-944, 1997.
- [7] Daher E.F., Silva G.B. Jr., Barros F.A., et al. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis in HIV patients from Brazil. *Trop. Med. Int. Health.* 12(9), 1108-1115, 2007.
- [8] Kurowski R., Ostapchuk M. Overview of histoplasmosis. *Am. Fam. Physician.* 66(12), 2247-2252, 2002.
- [9] Hage C.A., Ribes J.A., Wengenack N.L., et al. A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. *Clin. Infect. Dis.* 53(5), 448-454, 2011.
- [10] Perfect J.R. The impact of the host on fungal infections. *Am. J. Med.* 125(1 Suppl), S39-S51, 2012.
- [11] French M.A. Immune reconstitution inflammatory syndrome: immune restoration disease 20 years on. *Med. J. Aust.* 196(5), 318-321, 2012.
- [12] Sun H.Y., Singh N. Opportunistic infection-associated immune reconstitution syndrome in transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 53(2), 168-176, 2011.
- [13] French M.A. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin. Infect. Dis.* 48(1), 101-107, 2009.

- [14] Muller M., Wandel S., Colebunders R., Attia S., Furrer H., Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 10(4), 251-261, 2010.
- [15] Passos L., Talhari C., Santos M., Ribeiro-Rodrigues R., Ferreira L.C., Talhari S. Histoplasmosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *An. Bras. Dermatol.* 86(4 Suppl. 1), S168-S172, 2011.
- [16] Nacher M., Sarazin F., El Guedj M., et al. Increased incidence of disseminated histoplasmosis following highly active antiretroviral therapy initiation. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 41(4):468-470, 2006.
- [17] French M.A., Price P., Stone S.F. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS.* 18(12), 1615-1627, 2004.
- [18] Murdoch D.M., Venter W.D., Van Rie A., Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res. Ther.* 4, 9, 2007.