



Artículos originales

Factores relacionados con histoplasmosis diseminada en los pacientes admitidos con VIH-SIDA y fiebre, CHDrAAM, 2017 - 2019.

[Factors related to disseminated histoplasmosis in patients admitted with HIV-AIDS and fever: CHDrAAM, 2017 - 2019.]

José Anel González Rodríguez¹, Elam Chérigo¹, Nathan Gundacker², José Antonio Suárez^{3,4}

¹Departamento de Infectología, Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid. Panamá. ²División de Enfermedades Infecciosas, Medical College of Wisconsin, USA. ³Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, ⁴SNi Senacyt. Panamá.

Palabras Claves:

Histoplasmosis diseminada (HD), Virus de inmunodeficiencia humana (VIH), síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA).

Keywords:

Disseminated histoplasmosis (HD), human immunodeficiency virus (HIV), human immunodeficiency syndrome (AIDS).

Correspondencia a:

José A. González Rodríguez

Correo electrónico:

joseanelgr@gmail.com

Recibido:

19 de octubre de 2021

Aceptado:

15 de noviembre de 2021

Publicado:

24 de diciembre 2021

Aspectos bioéticos:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés y que el trabajo fue aprobado por el Comité institucional de ética del CHDrAAM.

Financiamiento:

Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la realización de este trabajo, y que la información cruda se compartirá a solicitud.

Uso y reproducción:

Publicación de libre uso individual, no comercial. Prohibida la distribución para otros usos sin el consentimiento escrito del editorial.

Resumen

Introducción: el diagnóstico de histoplasmosis diseminada (HD) es un desafío debido a la similitud del cuadro clínico con otras enfermedades infecciosas y no infecciosas. Confirmar un caso de HD requiere realizar procedimientos poco sensibles como hemocultivos, mielocultivos y biopsias de tejidos, o costosos como el antígeno urinario de *Histoplasma capsulatum*. Conocer los factores clínicos y de laboratorio relacionados con el diagnóstico de HD es de vital importancia en especial en sitios con recursos limitados. **Metodología:** se realizó un estudio de cohorte retrospectivo donde los expedientes clínicos de los pacientes con fiebre y VIH-SIDA, admitidos con sospecha de histoplasmosis diseminada del 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre de 2019 en el Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid (CHDrAAM) de Panamá, fueron evaluados por características demográficas, clínicas y de laboratorio relacionadas con el diagnóstico de HD. **Resultados:** 63 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, 14 con diagnóstico confirmado de HD y 49 con diagnóstico no confirmado de HD. Los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) y aspartato transaminasa (AST) se relacionaron con el diagnóstico de HD en el análisis univariado. Luego de realizar regresión logística ni AST ni LDH fueron estadísticamente significativas. ($p = 0.22$ y $P = 0.92$). **Conclusión:** Ninguna característica clínica ni de laboratorio se relacionó de forma independiente con el diagnóstico de HD, en pacientes con VIH-SIDA admitidos con sospecha de histoplasmosis diseminada.

Abstract

Introduction: The diagnosis of disseminated histoplasmosis (HD) is a challenge due to the similarity of the clinical picture with other infectious and non-infectious diseases. Confirming a case of HD requires performing insensitive procedures such as blood cultures, myelocultures and tissue biopsies, or expensive procedures such as urinary *Histoplasma capsulatum* antigen. Knowing the clinical and laboratory factors related to the diagnosis of HD is of vital importance, especially in places with limited resources. **Methodology:** a retrospective cohort study was conducted where clinical records of patients with fever and HIV-AIDS, admitted with suspected disseminated histoplasmosis from January 1, 2017, to December 31, 2019, at the Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid (CHDrAAM) in Panama, were evaluated for demographic, clinical and laboratory characteristics related to the diagnosis of HD. **Results:** 63 patients met the inclusion criteria, 14 with confirmed diagnosis of HD and 49 with unconfirmed diagnosis of HD. Lactate dehydrogenase (LDH) and aspartate transaminase (AST) levels were related to HD diagnosis in univariate analysis. After logistic regression neither AST nor LDH were statistically significant. ($p = 0.22$ and $P = 0.92$). **Conclusion:** No clinical or laboratory characteristics were independently related to the diagnosis of HD in HIV-AIDS patients admitted with suspected disseminated histoplasmosis.

INTRODUCCIÓN

La Histoplasmosis es una enfermedad producida por un hongo dimórfico llamado *Histoplasma capsulatum*. El nombre dimórfico proviene de la capacidad de crecer en forma micelial a temperatura entre 25 a 28 ° C y en forma de levadura, entre 35 a 37 ° C [1]. La infección se adquiere por la inhalación de microconidias de este microorganismo, provenientes del ambiente [2]. El paciente infectado presenta un curso clínico que varía desde infección asintomática, enfermedad pulmonar y enfermedad diseminada, la cual afecta a 2 o más órganos [3]. La HD es más frecuente en pacientes post-trasplantados o con síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA). La incidencia de HD, en el año 2012, fue 1.48 casos por cada 100 personas viviendo con VIH en Latinoamérica [4]. Se estimó 9600 muertes por histoplasmosis en Latinoamérica, durante el año 2013, lo cual fue comparable a las 6000 muertes producidas por tuberculosis durante el 2013 en la misma región [4]. La mortalidad por HD en pacientes que viven con VIH en Panamá es elevada, reportándose 12.5% y 58.7% en estudios retrospectivos que incluyeron 104 y 167 pacientes respectivamente [5,6].

El diagnóstico diferencial incluye otras causas infecciosas como leishmaniasis visceral [7,8] infección diseminada por *Mycobacterium tuberculosis* [9] y *Mycobacterium avium* [10], las cuales cursan con un cuadro clínico muy similar, por lo que se suele realizar distintas pruebas como hemocultivos, biopsia y cultivo de médula ósea y de tejido ganglionar, para confirmar el diagnóstico de esta micosis sistémica, en centros que no cuentan con antígeno urinario o sérico de *Histoplasma capsulatum*. Las características clínicas y de laboratorio más frecuentes en los pacientes con diagnóstico confirmado de HD son: fiebre, pérdida de peso, debilidad, tos, diarrea, lesiones en piel, lactato deshidrogenasa elevado (LDH), ferritina elevada y pancitopenia [11,12]. El último estudio publicado, que describa las características de los pacientes con HD en Panamá se realizó hace 5 años [6]; sin embargo, no encontramos ningún estudio que describa las características clínicas y de laboratorio que se relacionan con el diagnóstico de HD en pacientes con VIH en Panamá. El objetivo general de este estudio fue describir los factores relacionados con el diagnóstico HD en los pacientes que ingresan con fiebre y VIH-SIDA en el CHDrAAM durante el periodo de estudio. Los objetivos específicos fueron describir las características demográficas, signos, síntomas y parámetros de laboratorio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población de estudio y criterios de inclusión

Se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectivo en el CHDrAAM de la ciudad de Panamá. Durante el periodo de estudio, comprendido entre el 1 de

enero del 2017 al 31 de diciembre de 2019, se admitieron 1129 pacientes con VIH a la sala de Infectología. Se solicitó el expediente clínico de los 176 pacientes admitidos con sospecha de histoplasmosis diseminada según la estadística del servicio de Enfermedades Infecciosas y 63 cumplieron con los criterios de inclusión. Incluimos a los pacientes ≥ 18 años con VIH, que a su ingreso presentaban fiebre y conteo de CD4 < 200 cel./uL y que fueron admitidos con el diagnóstico de sospecha de histoplasmosis; además debía consignarse, en el expediente clínico, ≥ 2 de los siguientes: manifestaciones gastro-intestinales (diarrea, úlceras o masas), lesiones en mucosa o piel, linfadenopatías periféricas, anemia, leucopenia, plaquetopenia, hepatomegalia, esplenomegalia, afección del sistema nervioso central (meningitis, encefalitis, masa cerebral), síntomas respiratorios (Dolor torácico, tos, disnea, radiografía de tórax anormal), cefalea, eritema nodoso. Estos criterios son basados en la definición de CDC (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA) de caso sospechosos de HD [13].

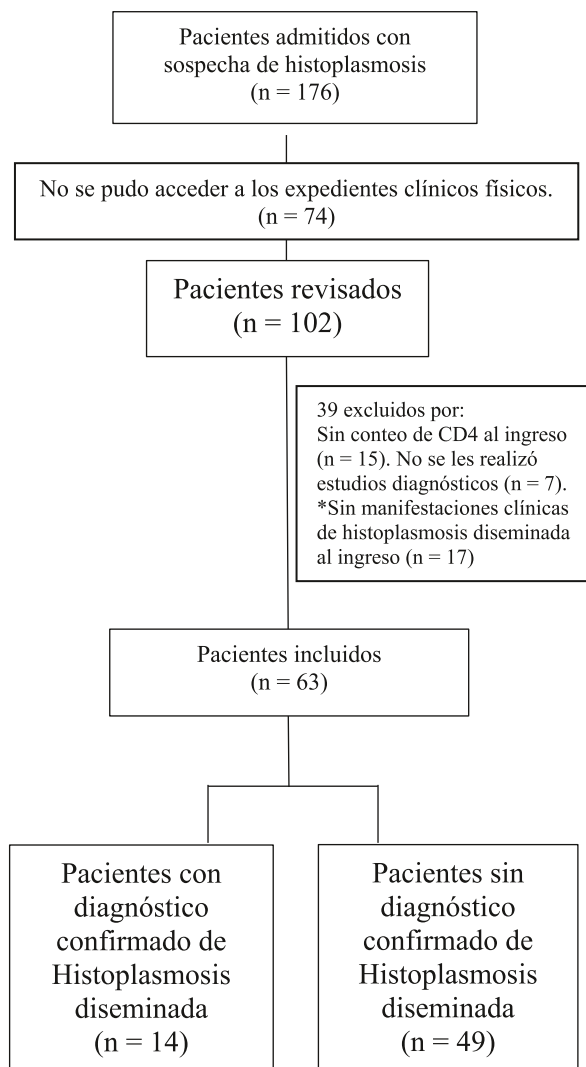
Se excluyeron aquellos pacientes en los cuales el departamento de registros médicos y estadísticas de salud no logró acceder al expediente (R.E.G.E.S), pacientes sin hemograma a su ingreso y pacientes en los cuales no se realizó al menos 1 de los siguientes procedimientos diagnósticos: hemocultivos periféricos, aspirado y biopsia de médula ósea, biopsia de ganglio linfático, hepática, piel (Ver figura 1).

El diagnóstico confirmado de HD se definió como aquellos pacientes que mostraron evidencia de histoplasmosis en cultivos o tinciones histopatológicas de material extrapulmonar. Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos con la finalidad de llenar un cuestionario con datos sociodemográficos (edad y sexo), síntomas y signos consignados el día de la admisión hospitalaria (temperatura, lesiones en piel, pérdida de peso, artralgia, tos, disnea, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatías), parámetros de laboratorios el día de la admisión hospitalaria (hemoglobina (Hg), plaquetas (PLT), leucocitos, conteo de CD4, aspartato transaminasa (AST), alanina transaminasa (ALT), lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina total, albúmina y creatinina); se revisó los informes de estudios de imagen y se incluyeron los hallazgos de hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías mayores de 1cm.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa Microsoft Excel 2013 para la elaboración de la base de datos. Las variables continuas fueron expresadas mediante medias y desviación estándar, o mediana y rango intercuartil de acuerdo a su distribución. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. La manipulación de la data y el análisis de la data fue realizada utilizando el programa Epi-Info, versión 7.2.4.0 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA). Las variables nominales se compararon mediante χ^2 de Pearson o test exacta de Fisher (cuando existan menos de 5 ob-

Fig. 1: Diagrama de flujo de la selección de pacientes.



*. Incluimos a los pacientes ≥ 18 años con VIH, que a su ingreso presentaban fiebre y conteo de CD4 < 200 cel/uL; además debía consignarse, en el expediente clínico, ≥ 2 de los siguientes: manifestaciones gastrointestinales (diarrea, úlceras o masas), lesiones en mucosa o piel, linfadenopatías periféricas, anemia, leucopenia, plaquetopenia, hepatomegalia, esplenomegalia, afección del sistema nervioso central (meningitis, encefalitis, masa cerebral), síntomas respiratorios (Dolor torácico, tos, disnea, radiografía de tórax anormal), cefalea, eritema nodoso.

Tabla 1. Características demográficas relacionadas con el diagnóstico de histoplasmosis diseminada. CHDrAAM del 1 de enero 2017 al 31 de diciembre de 2019.

Características	Diagnostico confirmado	Diagnóstico no confirmado	p-value
Edad (años) media (rango)	37 (27 - 49)	35 (19-70)	0.734
Sexo			
Masculino n (%)	11 (78.6%)	37 (75.5%)	0.561

servaciones en al menos una categoría). Para comparar medias o medianas se utilizó la T de Student o U de Mann-Whitney. La relación de las variables de interés y el diagnóstico de histoplasmosis diseminada (evento de interés) se estimó mediante odds ratio e intervalos de confianza del 95%. Para los hallazgos se efectuó un análisis controlando por variables potencialmente confusoras. Se consideró significativo una $P \leq 0.05$.

Aspectos bioéticos

No fue requerido obtener consentimiento oral ni escrito ya que durante la realización del estudio no se tuvo contacto directo con los pacientes y la identidad de los participantes se mantuvo en el anonimato. El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética de la Investigación del CHDrAAM, de la Caja de Seguro Social. (CBICH-DrAAMCSS) y el Comité Local de Investigación.

RESULTADOS

La media de edad fue de 37 años en el grupo con diagnóstico confirmado de histoplasmosis diseminada, mientras que la media de edad fue de 35 años en aquellos sin diagnóstico confirmado, sin diferencia significativa entre ambos grupos ($p = 0.734$).

El sexo masculino fue más frecuente en ambos grupos, se observó 11 del sexo masculino (78.6%) en el grupo con diagnóstico confirmado de HD y 37 (75.5%), en el grupo de diagnóstico no confirmado, sin diferencia significativa entre ambos grupos ($p = 0.561$) (Ver tabla 1).

Las características clínicas más frecuentes en los pacientes con diagnóstico confirmado de histoplasmosis diseminada fueron la temperatura $\geq 38.5^\circ \text{C}$ (85%), hepatomegalia (50%), pérdida de peso (50%). Sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en las características clínicas de los pacientes con HD y los pacientes con diagnóstico no confirmado de HD (Ver tabla 2).

El promedio de aspartato transaminasa (AST) y lactato deshidrogenasa (LDH) presentaron diferencias estadísticamente significativas: AST fue 200 UI/L (+/- 111) en el grupo con diagnóstico confirmado de HD y 102 UI/L (+/- 119) en el grupo con diagnóstico no confirmado de HD ($p = 0.014$); LDH fue 1770 (+/-1524) en el grupo con diagnóstico confirmado y 583 (+/-539) en el grupo con diagnóstico no confirmado ($p = 0.006$).

No se encontró diferencias estadísticamente significativas en el resto de los parámetros de laboratorio (hemoglobina, plaquetas, glóbulos blancos, conteo de CD4, ALT, bilirrubina total, albumina y creatinina) (Tabla 3).

Al realizar el análisis de regresión logística binaria, no se encontró relación independiente de LDH y AST con el diagnóstico de histoplasmosis diseminada (Ver tabla 4).

Tabla 2: características clínicas relacionadas con histoplasmosis diseminada en el CHDrAAM del 1 de enero 2017 al 31 de diciembre de 2019.

Características	Diagnóstico confirmado (n = 14)		Diagnóstico no confirmado (n = 49)		p-value
	N	%	N	%	
Temperatura $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	12/14	85.7%	30/49	61.2%	0.114
Lesiones en piel	4/14	28.6%	12/49	24.5%	0.739
Esplenomegalia	6/14	42.9%	14/49	28.6%	0.342
Hepatomegalia	7/14	50%	22/49	44.9%	0.736
Linfadenopatía	4/14	28.6%	23/49	46.9%	0.221
Artralgia	0/14	0	0/49	0	0
Tos	6/14	42.9%	22/49	44.9%	0.892
Pérdida de peso	7/14	50%	32/49	65.3%	0.298
Disnea	3/14	21.4%	13/49	26.5%	0.969

Tabla 3: parámetros de laboratorio relacionados con histoplasmosis diseminada en el CHDrAAM del 1 de enero 2017 al 31 de diciembre de 2019.

Parámetros de laboratorio	Diagnóstico confirmado (n = 14)		Diagnóstico no confirmado (n = 49)		p-value
	Promedio	DE*	Promedio	DE*	
Hemoglobina (g/dL)	10.5	(1.8)	9.8	(2.1)	0.309
Plaquetas (cel/uL)	121686	(119978)	162338	(110362)	0.238
Glóbulos blancos (cel/uL)	3658	(1744)	5773	(4783)	0.264
Conteo de cd4 (cel/ul)	27	(36)	44	(46)	0.209
AST (UI /L)*	200	(111)	102	(119)	0.014
ALT (UI /L)*	66	(40)	52	(54)	0.385
LDH (UI /L)*	1770	(1524)	583	(539)	0.006
Bilirrubina total (mg/dL)	0.97	(0.94)	0.89	(1.94)	0.125
Albumina (g/dL)	2.73	(0.63)	2.92	(0.81)	0.464
Creatinina (mg/dL)	1.18	(0.56)	1.01	(0.55)	0.332

*DE: desviación estándar; AST: aspartato transaminasa; LDH: lactato deshidrogenasa.

Tabla 4: Regresión logística de los factores relacionados con histoplasmosis diseminada en el CHDrAAM del 1 de enero 2017 al 31 de diciembre de 2019.

Parámetros	*OR no ajustado (95%/CI)	P – value	*OR ajustado (95%/CI)	p- value
AST > 100 UI/L	5.77 (1.33-25.04)	0.013	1.107 (0.153-7.994)	0.92
LDH > 500 UI/L	6.80 (1.20-38.56)	0.029	3.689 (0.454-30.002)	0.22

AST: aspartato transaminasa; LDH: lactato deshidrogenasa; OR: odds ratio; CI: intervalo de confianza.

DISCUSIÓN

En este estudio no encontramos relación independiente entre las variables de estudio y el diagnóstico confirmado de histoplasmosis diseminada en pacientes admitidos con fiebre y VIH-SIDA. En contraste con nuestros hallazgos, la presencia de hepatomegalia, conteo de CD4 ≤ 75 cel/uL, LDH > 5 veces el límite superior y rash maculopapular, fueron factores que se asociaron de forma independiente con el diagnóstico de histoplasmosis diseminada, en un estudio de pacientes con fiebre y VIH realizado en Brasil [20]. Las características clínicas más frecuentes que presentaron los pacientes con el diagnós-

tico confirmado de HD fueron la temperatura $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ (85%), hepatomegalia (50%) y pérdida de peso (50%), lo cual coincide con lo reportado en estudios realizados previamente a nivel nacional [5,6] e internacional [14].

El LDH elevado se ha propuesto como indicador de diagnóstico y pronóstico de HD [15], sin embargo, es inespecífico, ya que se puede elevar en otras patologías como en el caso de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* [16-18] y en tuberculosis diseminada, [19] las cuales son frecuentes en pacientes con VIH-SIDA. Nosotros observamos que los pacientes con LDH > 500 presentaban 6.8 veces más probabilidad de tener diagnóstico confirmado de HD, al compararlo con aquellos con LDH ≤ 500 ; sin embargo, el LDH > 500 no fue una variable relacionada con el diagnóstico de HD de forma independiente luego de realizar regresión logística.

Alteraciones a nivel hepático como hepatomegalia y elevación de enzimas hepáticas se han descrito asociadas a HD en estudios previos [20]. Sin embargo, ni la hepatomegalia ni el aumento de AST se relacionaron de forma independiente con el diagnóstico.

Este estudio, debido a su metodología retrospectiva, tiene limitantes como la pérdida de información y un abordaje diagnóstico heterogéneo. Los estudios diagnósticos como aspirado y biopsia de médula ósea, biopsia y cultivo de ganglios linfáticos, no se realizaron con igual frecuencia, resultando en un probable escape diagnóstico, el cual se evidencia en el bajo porcentaje de diagnósticos confirmados obtenidos (22% de 63 pacientes). Además, durante los 3 años del estudio, no se contaba con antígeno urinario o sérico para el diagnóstico de la infección por *Histoplasma capsulatum*, el cual tiene una sensibilidad de 95% para el diagnóstico de histoplasmosis diseminada, lo cual es superior a lo reportado con los hemocultivos (sensibilidad = 60%) y mielocultivos (sensibilidad = 90%) [21]. Los cultivos fueron las principales herramientas diagnósticas utilizadas durante el periodo de este estudio.

CONCLUSIONES

Ninguna característica clínica ni de laboratorio se relacionó de forma independiente con el diagnóstico de HD, en pacientes con VIH-SIDA admitidos con sospecha de histoplasmosis diseminada al CHDrAAM del 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre de 2019.

Recomendamos realizar un nuevo estudio prospectivo utilizando un abordaje diagnóstico protocolizado en todos los pacientes hospitalizados con sospecha de histoplasmosis diseminada; esto permitirá confirmar el diagnóstico y descartar patologías con similar forma de presentación clínica (ver anexo 1). Se debería considerar el uso de antígeno urinario como herramienta diagnóstica de *Histoplasma capsulatum*, ya que ofrece mayor sensibilidad en el diagnóstico de HD.

REFERENCIAS

- [1] Sahaza JH. et al. Thermotolerance of *Histoplasma capsulatum* at 40°C predominates among clinical isolates from different Latin American regions. Brazilian J Infect Dis. 2020;24(1):44-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.12.007>
- [2] Kauffman CA. Histoplasmosis. Clin Chest Med. 2009;30(2):217-225. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2009.02.002>
- [3] Wheat LJ. et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2007;45(7):807-825. DOI: <https://doi.org/10.1086/521259>
- [4] Adenis AA. et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. Lancet Infect Dis. 2018;18(10):1150-1159. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30354-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30354-2)
- [5] Gutierrez ME. Canton A, Sosa N, Puga E, Talavera L. Disseminated Histoplasmosis in Patients with AIDS in Panama: A Review of 104 Cases. Clin Infect Dis. 2005;40(8):1199-1202. doi:10.1086/428842 DOI: <https://doi.org/10.1086/428842>
- [6] Milagros Beitia Ureña, Edgar Rodríguez, Ana Belén Araúz Rodríguez, Disseminated histoplasmosis in Patients With AIDS: Five-Year Clinical Experience in a Tertiary Care Teaching Hospital of Panama, Open Forum Infectious Diseases, Volume 2, Issue suppl_1, December 2015, 1692 DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv133.1243>
- [7] Darling, Samuel. Histoplasmosis: a fatal infectious disease resembling kala-azar found among natives of tropical America. arch intern med (chic). 1908; ii (2):107-123. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.1908.00050070002001>
- [8] Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. Lancet. 2018;392(10151):951-970 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31204-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31204-2)
- [9] Wang JY, Hsueh PR, Wang SK, Jan IS, Lee LN, Liaw YS, Yang PC, Luh KT. Disseminated tuberculosis: a 10-year experience in a medical center. Medicine (Baltimore). 2007 Jan; 86(1):39-46. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318030b605>
- [10] Graviss EA. et al. Clinical prediction model for differentiation of disseminated *Histoplasma capsulatum* and *Mycobacterium avium* complex infections in febrile patients with AIDS. J Acquir Immune Deficiency Syndrome. 2000; 24(1):30-36. DOI: <https://doi.org/10.1097/00042560-200005010-00005>
- [11] Corcoran GR. et al. Markedly elevated serum lactate dehydrogenase levels are a clue to the diagnosis of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. Clin Infect Dis. 1997;24(5):942-944. DOI: <https://doi.org/10.1093/clinids/24.5.942>

- [12] Couppie P, Sobesky M, Aznar C, et al. Histoplasmosis and Acquired Immunodeficiency Syndrome: A Study of Prognostic Factors. Clin Infect Dis. 2004;38(1):134-138. doi:10.1086/379770 DOI: <https://doi.org/10.1086/379770>
- [13] Center for Disease Control and Prevention. Surveillance case definition of Histoplasmosis. <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/histoplasmosis/case-definition/2017>.
- [14] Leedy N, Cari EV, Wheat LJ. HIV-Associated Histoplasmosis : Current Perspectives. 2020:113-125. DOI: <https://doi.org/10.2147/HIV.S185631>
- [15] Couppie P, Sobesky M, Aznar C, et al. Histoplasmosis and Acquired Immunodeficiency Syndrome: A Study of Prognostic Factors. Clin Infect Dis. 2004;38(1):134-138. DOI: <https://doi.org/10.1086/379770>
- [16] White PL, Backx M, Barnes RA. Diagnosis and management of *Pneumocystis jirovecii* infection. Expert Rev Anti Infect Ther. 2017 May; 15(5):435-447. DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1305887>
- [17] Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, Yamada W, Nishimura T, Takeuchi T, Ishizaka A. Serum indicators for the diagnosis of pneumocystis pneumonia. Chest. 2007 Apr; 131(4):1173-80. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.06-1467>
- [18] Schmidt, J.J., Lueck, C., Ziesing, S. et al. Clinical course, treatment and outcome of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised adults: a retrospective analysis over 17 years. Crit Care 22, 307 (2018). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2221-8>
- [19] Quist J, Hill AR. Serum lactate dehydrogenase (LDH) in Pneumocystis carinii pneumonia, tuberculosis, and bacterial pneumonia. Chest. 1995 Aug; 108(2):415-8. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.108.2.415>
- [20] Ramos IC, Soares YC, Damasceno LS, 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;51(4):479-484. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0425-2017>
- [21] Caceres DH. et al. Diagnosis of progressive disseminated histoplasmosis in advanced HIV: A meta-analysis of assay analytical performance. J Fungi. 2019;5(3):1-13. DOI: <https://doi.org/10.3390/jof5030076>