

Histoplasmose: Epidemiologie und Diagnostik der häufigsten endemischen Systemmykose

Dunja Wilmes, Jasmin Gerkrath, Volker Rickerts

Konsiliarlabor für Kryptokokkose und seltene Systemmykosen; FG16- Erreger von Pilz- und Parasiteninfektionen und Mykobakterien, Berlin

Einleitung

Die Histoplasmose ist die weltweit am weitesten verbreitete endemische Systemmykose. Sie wird meist durch Inhalation des obligat pathogenen, thermal dimorphen Pilzes *Histoplasma capsulatum* ausgelöst. Sie manifestiert sich oft als selbst limitierende Lungeninfektion, kann aber auch als disseminierte Infektion verlaufen, die bei später Diagnose auch unter antimykotischer Therapie letal verlaufen kann. Wir fassen neuere Erkenntnisse zum Erreger, seinem Vorkommen in der Umwelt und vorhandenen diagnostischen Tests zusammen, damit bei Patienten mit kompatiblen Symptomen aufgrund anamnestischer Angaben und durch gezielten Einsatz von Labortests eine frühe Diagnose und spezifische Therapie ermöglicht wird.

Vorkommen

Die Histoplasmose wird nahezu weltweit diagnostiziert, vor allem in Lateinamerika (Nordosten von Südamerika, Zentralamerika, Argentinien, Brasilien), Nordamerika

(mittlerer Westen der USA, Südosten von Kanada), weiten Teilen Afrikas, Australien (Nordostküste) und Asien (Teile Südasiens, Indien, China) (**Abbildung 1**)^{1,2}.

Untersuchungen mit einem Histoplasmin Hauttest weisen auf eine hohe Infektiosität von *Histoplasma* hin. Untersuchungen aus den 1960er Jahren in den USA (Mississippi, Ohio River) belegen, dass zwischen 10 und 50% der Bewohner positiv reagierten, als Hinweis für eine Auseinandersetzung mit diesem Pilz³. Daten aus US-Bundesstaaten mit Meldepflicht für Histoplasmose zeigen dort eine Inzidenz zwischen 1 und 6 Fällen pro 100.000 Einwohner. Eine aktuelle Modellierungsstudie schätzt die Inzidenz der Histoplasmose in Lateinamerika auf 1,48 Fälle pro 100 Patienten mit HIV-Infektion⁴. Die Letalität der Histoplasmose wird hier als höher eingeschätzt als die der Tuberkulose in dieser Patientengruppe⁴.

Für Deutschland liegen keine verlässlichen Fallzahlen vor. Auswertungen von Krankenhausentlassdiagnosen dokumentieren 0,01 Infektionen pro 100.000 Einwohner pro Jahr⁵. Infektionen werden vor allem bei Reisenden

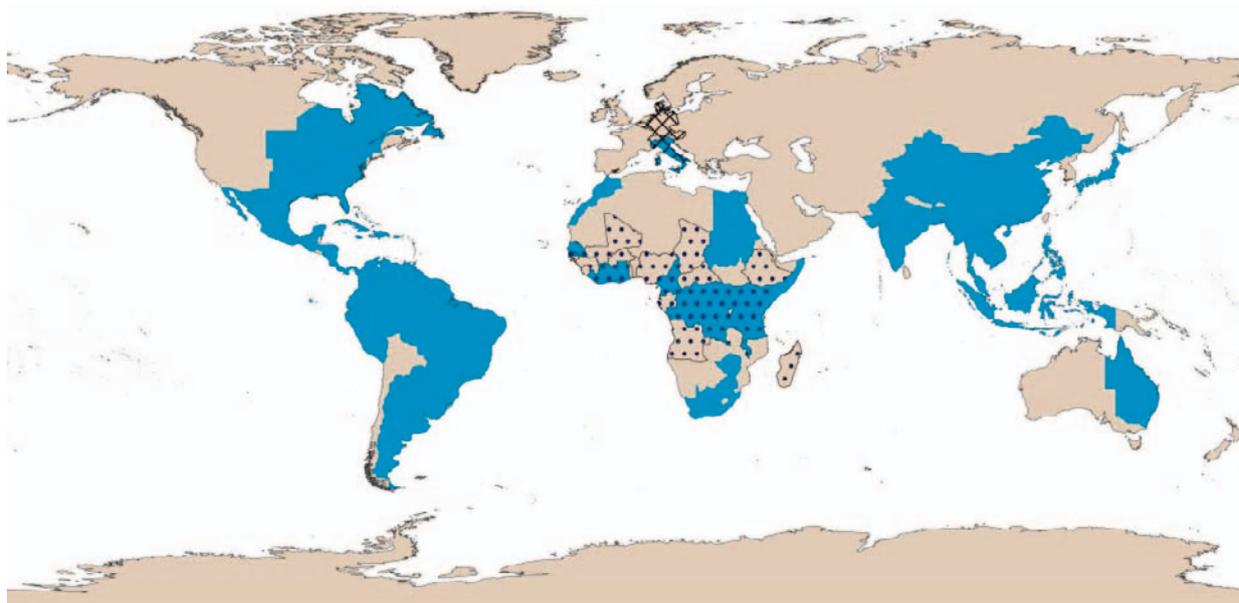


Abbildung 1: Endemiegebiete der Histoplasmose. Länder, in denen autochthone Humaninfektionen durch *Histoplasma capsulatum* (blau) und *Histoplasma duboisii* (gepunktete Areale) publiziert wurden (verändert nach Bahr et al., 2016; Oladele et al., 2018). Autochthone Infektionen bei Wild- und Haustieren (schraffierte Areale) legen die Anwesenheit des Erregers in Europa nahe. Quelle: FG 16 Diagnostische Mykologie/RKI

nach Aufenthalt in Amerika, seltener Afrika und Asien, bzw. bei Immigranten aus diesen Regionen diagnostiziert⁶.

Vereinzelte wurde in Europa von autochthonen Infektionen bei Patienten ohne Reiseanamnese in die typischen Endemiegebiete berichtet⁷⁻¹⁴. In der Emilia Romagna (Italien) konnte einmalig *Histoplasma* aus dem Boden einer Hühnerfarm isoliert werden¹⁵. In Mitteleuropa wurde *Histoplasma* bislang nicht aus Umweltproben angezüchtet. Histopathologisch dokumentierte *Histoplasma*-Infektionen bei Haus-, und Wildtieren legen allerdings die Existenz dieser Pilze in der Umwelt nahe¹⁶⁻²⁹.

Als Erregerreservoir werden Vogel- sowie Fledermauskot und damit kontaminierte Böden und Räume angesehen. Die Anzucht aus Umweltproben ist vor allem in großen Flusstälern dokumentiert worden¹. Nach Bauarbeiten in kontaminierten Gebäuden, nach Feldarbeiten oder Aufenthalt in Fledermaushöhlen werden gehäuft Infektionen einzelner sowie Ausbrüche von Histoplasmose diagnostiziert.

Erreger

Zur Gattung *Histoplasma* zählen thermal dimorphe, obligat pathogene Pilze. Diese Pilze wachsen bei Umwelttemperaturen als Schimmelpilz (saprophytäre Phase) (**Abbildung 2**), sind aber bei menschlicher Körpertempe-

ratur von 37°C als kleine (meist 2-4 µm) Hefepilze nachweisbar (parasitäre Phase) (**Abbildung 3**).

Bislang werden unter der Spezies *Histoplasma capsulatum*, drei Varietäten subsummiert von denen zwei humanpathogen sind. *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* als weltweit häufigster Erreger der Histoplasmose und *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*, der Erreger der afrikanischen Histoplasmose, die durch besondere Erkrankungsmanifestationen mit Haut- und Knochenbeteiligung sowie typischem histologischen Nachweis großer Hefezellen (5-10 µm) im Gewebe charakterisiert ist.

Derzeit erfährt die Nomenklatur von *Histoplasma* substanzielle Änderungen. Auf Grundlage der Analyse von 4 konservierten Genabschnitten können derzeit mindestens 7 Arten abgegrenzt werden³⁰⁻³². Diese werden bevorzugt in verschiedenen geografischen Regionen nachgewiesen. Aufgrund höher auflösender, genombasierter molekularer Typisierung wurden in Amerika isolierte Stämme von *H. capsulatum* bereits in verschiedene Arten unterteilt, *H. capsulatum sensu strictu*, *H. mississippiense*, *H. ohioense* und *H. suramericanum*³³. Ob sich diese Arten im Krankheitsbild, in diagnostischer bzw. therapeutischer Hinsicht unterscheiden ist noch ungenügend verstanden. Isolate aus anderen Regionen (Afrika, Asien und Europa) sind bislang nicht vergleichbar typisiert worden. Der Typisierung von *Histoplasma* Isolaten mit Korrelation klinischer und epidemiologischer Parameter kommt derzeit eine wachsende Bedeutung zu.

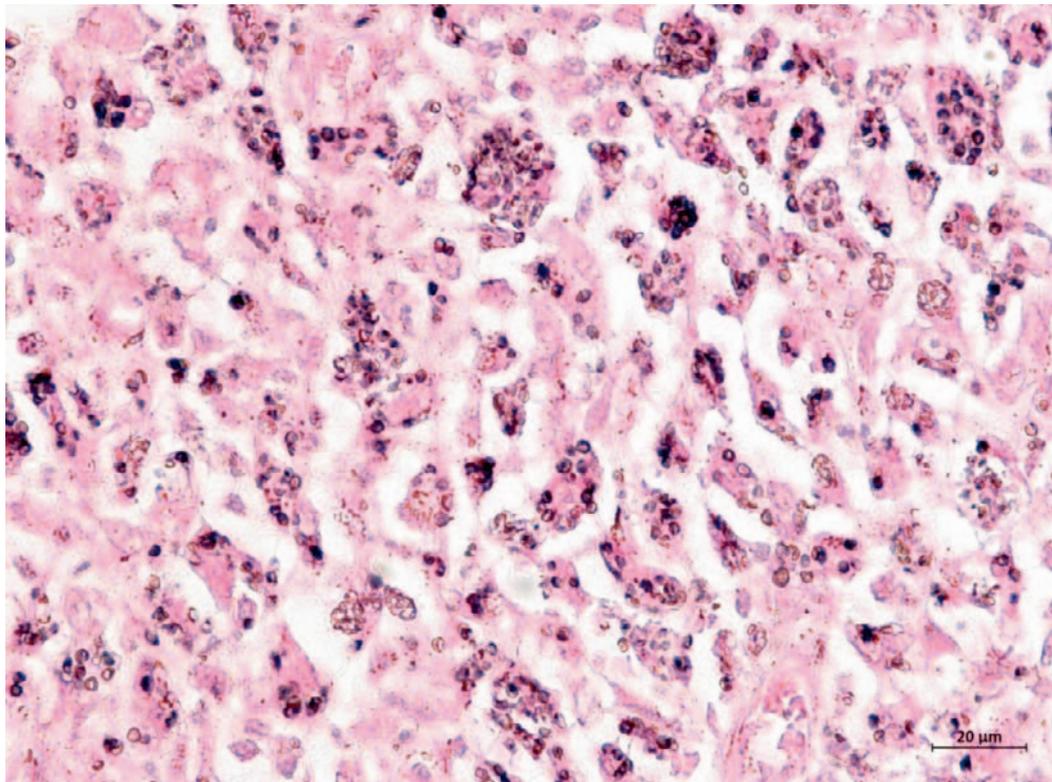


Abbildung 2: Typischer histopathologischer Befund bei Histoplasmose. Kleine, gruppiert liegende, etwa 2-4 µm große, sprossende Hefezellen (400x, Grocott Färbung mit PAS Gegenfärbung). Eine eindeutige Differenzierung von anderen Mykosen (Emergomycose u.a.) ist morphologisch nicht möglich. Die spezifische Amplifikation von DNA kann bei der Diagnostik hilfreich sein.

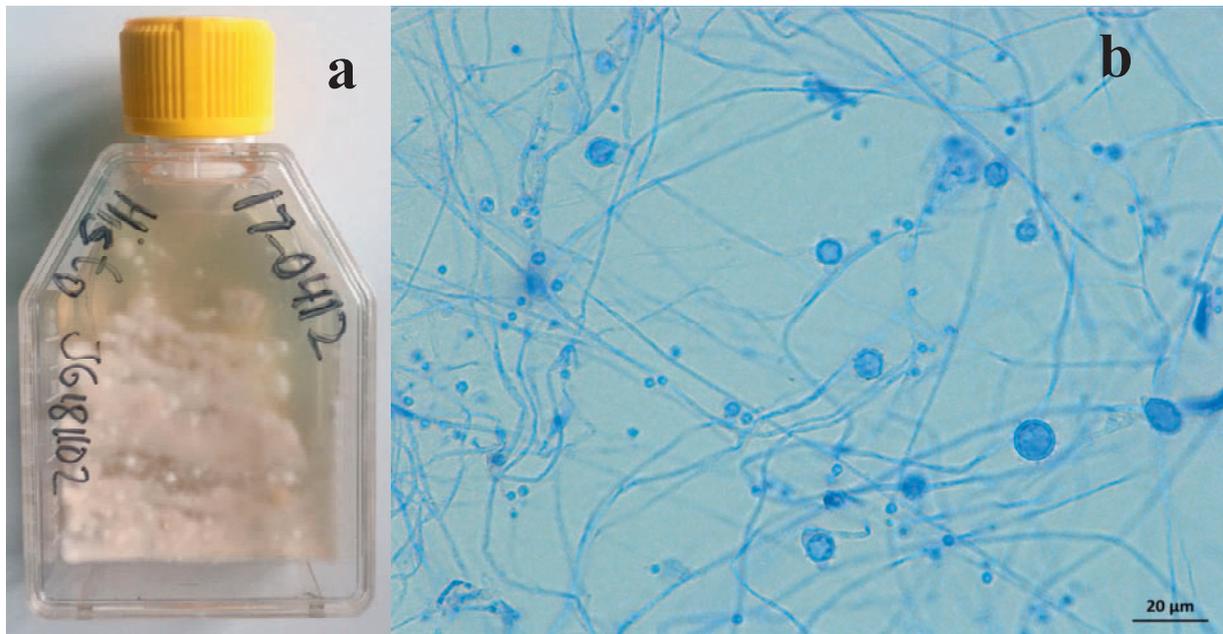


Abbildung 3: *Histoplasma capsulatum* saprophytäre Phase. a) Wachstum zunächst zarter weiß-, beiger bis brauner Schimmelpilze nach zwei Wochen Wachstum bei 26°C auf Kartoffelwasser-Agar. b) Mikroskopie des Schimmelpilzes (400x, Baumwollblau Färbung) zeigt schmale, septierte Hyphen mit Mikrokonidien (2-5 µm) und den typischen Makrokonidien (7-15µm), die erst im Verlauf nachweisbar sein können. Ein thermaler Dimorphismus kann bei gleichzeitiger Kultivierung auf reichhaltigen Medien bei 37°C gelingen. Aufgrund möglicher Verwechslung mit anderen Pilzen sollte eine molekulare Identifizierung erfolgen.

Infektionsweg

Gewöhnlich wird eine Histoplasmose durch Inhalation der von den saprophytären Schimmelpilzen gebildeten, aerosolisierten Konidien ausgelöst³⁴. In der Lunge, durch die erhöhte Temperatur, verwandeln sich die Konidien in Hefezellen³⁴. Diese Hefezellen persistieren in phagozytierenden Wirtszellen und können in regionale Lymphknoten und dann mit dem Blutkreislauf im ganzen Körper disseminieren³⁴. Gewöhnlich wird die Infektion dann durch die T-Zell Immunität gestoppt und es folgt die Genesung. Dieser Ablauf kann durch eine defizitäre T-Zell Immunität, eine hohe Erregerlast oder eine Vorerkrankung der Lunge gestört sein³⁴. Übertragungen von Mensch zu Mensch sind bislang nur nach Transplantation infizierter Organe (Nieren, Leber, Herz, ...) dokumentiert worden³⁵⁻³⁷. Das Risiko ist am höchsten in Endemiegebieten. Die ersten Symptome treten häufig im ersten Jahr nach der Transplantation auf³⁵⁻³⁷.

Klinische Symptomatik

Etwa 95% der akuten Infektionen verlaufen mit wenigen, unspezifischen Symptomen, meist nach einer Inkubationszeit von 2-3 Wochen³⁸. Sie können als grippaler Infekt fehlgedeutet werden und sind meist innerhalb von 2-3 Wochen rückläufig. Allerdings können *Histoplasma* Hefezellen im Körper persistieren und Monate bis Jahre nach Erstinfektion symptomatische Reaktivierungen auslösen. Weniger als 5% der *Histoplasma*-exponierten Menschen zeigen persistierende Symptome bei der akuten Infektion, die zur Vorstellung bei einem Arzt führen. Das Alter der betroffenen Person (Kleinkinder sowie Erwachsene älter als 55 Jahre haben ein erhöhtes Risiko), die Schwere der Exposition (Anzahl Sporen, Dauer) sowie der Immunstatus (fortgeschrittene HIV-Infektion,

Organtransplantationen und Therapie mit Immunsuppressiva wie Corticosteroide oder TNF-alpha-Antagonisten³⁹) sind Determinanten für die Schwere des Verlaufs einer Histoplasmose.

Die häufigste klinische Manifestation ist die **akute pulmonale Histoplasmose**. Sie manifestiert sich meist als ambulant erworbene Pneumonie mit Fieber und Husten, Brust- und Kopfschmerzen. Myalgien, Arthralgien und Arthritis, Gewichtsabnahme, Nachtschweiß und generalisierte Hautausschläge sind seltener. Bisweilen kann ein *Erythema nodosum* oder *Erythema multiforme* beobachtet werden, selten eine Perikarditis³⁸. Nach Abheilung können pulmonale Rundherde persistieren, die radiologisch mit Malignomen verwechselt werden können.

Die **chronische pulmonale Histoplasmose** tritt häufiger bei älteren Patienten (>50 Jahre) mit vorbestehenden chronischen Lungenerkrankungen auf. Sie ist gekennzeichnet durch einen über Jahre progredienten Verlauf mit Ausbildung von Bronchiektasien und Kavernen und muss vor allem von einer Tuberkulose abgegrenzt werden.

Eine **Histoplasmose des Mediastinums** kann sich als Lymphadenitis, seltener als Granulome und als progrediente Fibrose manifestieren.

Disseminierte Infektionen können akut oder chronisch progressiv verlaufen. Kleinkinder und stark immunsupprimierte Patienten (z. B. AIDS CD4 < 150/µl) können eine **akute progressive disseminierte Histoplasmose** entwickeln, die im Verlauf gekennzeichnet ist durch eine septische Symptomatik mit hohem Fieber mit Schüttelfrost, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme. Bei Erwachsenen können persistierende Symptome (> 3 Wochen), Hepatosplenomegalie, Schleimhautulzera sowie veränderte Laborwerte (Panzytopenie, Erhöhung von

LDH, alkalische Phosphatase und Transaminasen sowie Serum-Ferritin) auf eine **chronische progressive disseminierte Infektion** hinweisen. Als weitere Komplikation kann sich im Verlauf ein Hämophagozytosesyndrom entwickeln. Die Letalität liegt sehr hoch (50%) in diesen Fällen.

Die **chronisch progressive disseminierte Histoplasmose** tritt häufiger bei älteren Personen (>55 Jahre) auf. Ihr Verlauf erstreckt sich über Monate. Die Patienten sind häufig nur subfebril und anämisch und haben eine Hepatosplenomegalie, häufig mit Verkalkungen in der Milz. Eine Infiltration der Nebenniere mit Morbus Addison kann vorkommen. Ein gastrointestinaler Befall kann sich manifestieren mit mukosalen Ulcera im Mund und/oder Darm, es können gastrointestinale Blutungen auftreten. Eine ZNS-Beteiligung wird bei 5-10% der Fälle diagnostiziert. Sie manifestiert sich als subakute oder chronische Meningitis. Seltener sind fokale Läsionen im Hirn oder Rückenmark. Selten können auch kutane Läsionen auftreten.

Eine in Afrika vorkommende Variante der Erkrankung (**afrikanische Histoplasmose**) zeigt häufig Haut- und Knochenläsionen. Die Hautläsionen können warzenartige oder subkutane Tumore sein, die spontan heilen oder ulzerieren können. Die multiplen unregelmäßigen Knochenstrukturen finden sich vor allem in Rippen, Schädelknochen oder langen Röhrenknochen.

Bei immunsupprimierten Patienten kann es zu **Reaktivierungen** kommen. Bei fortgeschrittener HIV-Infektion wurde über Mischinfektionen berichtet (z. B. mit Tuberkulose, Kryptokokkose).

Diagnostik

Außerhalb hochendemischer Regionen (**Abbildung 1**) ist die Expositionsanamnese von entscheidender Bedeutung, um eine spezifische Diagnostik zu initiieren. Somit sollte sowohl ein vorangehender Aufenthalt in Amerika, Asien, Afrika als auch gezielt eine Hochrisikosituation (z. B. Besuch von Fledermaushöhlen) erfragt werden.

1. Differenzialdiagnostik

Die pulmonale Histoplasmose muss von Pneumonien bakterieller Ätiologie, der Tuberkulose anderen Mykosen (Coccidioidomykose, Kryptokokkose, Blastomykose, u. a.), und der Sarkoidose abgegrenzt werden. Die radiologisch nachweisbaren Residuen können mit einem Bronchialkarzinom verwechselt werden. Die Diagnose erfolgt dann meist durch histopathologischen Nachweis typischer Hefezellen (**Abbildung 2**). Ob es sich hierbei um lebende Pilze handelt ist anhand der Histologie nicht zu beurteilen. Die disseminierte Histoplasmose kann einer Miliartuberkulose und anderen systemischen Mykosen ähneln, auch einer viszeralen Leishmaniose. Mukokutane Läsionen sollten von der Kokzidioido-, Parakozzidioido-, Emergo-, Blastomykose, Syphilis und anderen abgegrenzt werden.

2. Labordiagnostik

Oft ist die Expositionsanamnese, d. h. der Aufenthalt in Endemiegebieten mit Hochrisikoaktivitäten (z. B. Besuch einer Fledermaushöhle) entscheidend, um durch La-

bordiagnostik die Möglichkeit einer Histoplasmose einzugrenzen. Im Vordergrund steht der direkte Pilznachweis in Proben aus betroffenen Organen (Bronchoalveoläre Lavage (BAL), Blut, Knochenmark) mit Mikroskopie, Kultur und PCR sowie dem Antigennachweis im Urin, der bei disseminierten Infektionen Immunsupprimierter nützlich ist (**Tabelle 1**).

Mikroskopie: In der Mikroskopie können in klinischen Materialien (BAL, Sputum, Knochenmark-, und anderen Biopsien) nach Färbung (Calcofluor-, PAS-, oder Grocottfärbung) 2-4 µm große, schmalhalsig sprossende Hefezellen, oft angehäuft in Makrophagen, nachweisbar sein (**Abbildung 2**). Mikroskopisch nicht sicher zu unterscheiden sind die Emergomykose und vor allem bei Vorhandensein weniger, extrazellulär liegender Hefen die Candidose z. B. durch *Candida glabrata* sowie die Paracoccidioido-, und Blastomykose. Bei der afrikanischen Form der Histoplasmose können diese Hefezellen grösser (10-15 µm) sein.

Kultur: Frische klinische Materialien (Sputum, BAL, Blut, Knochenmark, Biopsien) können unter BSL-2 Konditionen auf reichhaltigen Nährmedien angelegt werden. Primärkulturen können innerhalb von 1-2 Wochen wachsen, sollten aber für eine abschließende Beurteilung länger bebrütet werden (bis zu sechs Wochen). Die Sensitivität der Kulturen liegt bei 60-70%⁴⁰. Bei Wachstum von auf *Histoplasma* verdächtigen Pilzen (Makro-, Mikroskopie, thermaler Dimorphismus) sind die Pilze unter BSL-3 Konditionen weiter zu bearbeiten (**Abbildung 2**). Die weitere Identifizierung der angezüchteten Isolate erfolgt meist molekularbiologisch (Sequenzierung der ITS-Region der ribosomalen RNA Gene und weiterer Genabschnitte).

Molekularbiologie: Aus frischem klinischem Material (BAL, Biopsien) oder aus Pathologieblöcken kann DNA von *Histoplasma* mit spezifischen⁵²⁻⁵⁸, und unspezifischen Pilz-PCRs nachgewiesen werden und damit zu einer früheren Diagnose beitragen und mikroskopisch gestellte Verdachtsdiagnosen validieren.

Antigen: Mittels ELISA lässt sich *Histoplasma* Antigen aus Urin und weniger sensitiv aus Serum nachweisen. Bei immunsupprimierten Patienten mit akuter disseminierter Infektion wurde eine gute Sensitivität (91%) dokumentiert^{48,49}. Falsch positive Resultate sind unter anderem möglich im Falle von Infektionen mit *Paracoccidioides*, *Emergomyces*, *Blastomyces* und *Talaromyces marneffei*⁴⁰. Dieser Test wird, falls anfänglich positiv, auch als Verlaufsindikator unter einer antimykotischen Therapie empfohlen^{50,51}.

Serologie: Antikörper werden meist mit Immundiffusion (ID) und Komplementbindungsreaktion (KBR) aus Serum, bei Verdacht auf ZNS-Infektion aus Liquor nachgewiesen. Die ID ist bei 75% der Patienten mit akuten Infektionen 4-8 Wochen nach der Exposition positiv. Mit KBR können Antikörper 2-6 Wochen nach Exposition detektiert werden. KBR Titer über 1:8 können auf eine Histoplasmose hinweisen. Titer über 1:16 bzw. dokumentiertem Anstieg von mindestens vier Titerstufen kann von einer aktiven Histoplasmose ausgegangen werden. Bei Titern zwischen 1:8 und 1:32 kann eine Kreuzreaktion mit anderen Mykosen wie Blastomykose oder Kokzidioidomykose nicht ausgeschlossen werden⁴². Daher werden Untersuchungen für diese Erreger meist parallel

Tabelle 1: Klinische Präsentation der Histoplasmose, nützliche Labortests und Therapieprinzipien. Detaillierte Therapieempfehlungen können dem RKI Arztatgeber entnommen werden sowie deren Diagnose (Angepasst von Azar et al., 2017; Wheat et al., 2016) und deren Behandlung (s. auch [RKI Ratgeber](#)).

Klinisches Bild	Risikofaktoren	Symptomatik	Diagnostik	Behandlung
Akute pulmonale Histoplasmose	Junges Alter, hohe Erregerlast	Grippale Symptomatik (Fieber, Husten, Dyspnoe, Schüttelfrost); bei 5-10% rheumato-logische Symptome: Arthritis, Arthralgien, <i>Erythema nodosum</i> und <i>multiform</i>	Röntgen-Thorax: bilaterale, kleine Nodula, mediastinale Lymphknoten	Spontane Genesung meist nach drei Wochen. Bei diffuser Pneumonie/ Symptomatik >1 Monat: Itraconazol oral 200 mg 3x/Tag, 3 Monate
		Bei sehr hoher Erregerlast oder Immundefizienz kann der Verlauf akuter und schwerer sein	Röntgen Thorax: diffuse Infiltrate, retikulo-nodular oder Miliar	Bei schwerem Erkrankungsverlauf: Initial Therapie mit Amphotericin B
Chronische pulmonale Histoplasmose	Mittleres Alter (>50 Jahre), meist männliches Geschlecht, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Tabak Abusus	Langsamer Verlauf mit Dyspnoe, Expektorationen, Hä-moptoe, Gewichtsverlust, Nachtschweiß	Röntgen -Thorax: Bronchiektasien und Abszesse. (Kulturen oft positiv, Antikörperdetektion oft hilfreich)	Itraconazol oral 200 mg 3x/Tag, 12-24 Monate.
Mediastinale Lymphadenitis, Granulome, Fibrose	Junges Alter (oft <20 Jahre)	Langsamer, oft sehr chronischer Verlauf, mit Verschlimmerung der Dyspnoe, Hä-moptoe, Husten und Thorax-Schmerz	Lungen CT: Vergrößerung der Lymphknoten, Nekrosen und Invasion naher Strukturen (Blutgefäße), Antikörpernachweis kann hilfreich sein	Durch erfahrene Ärzte, je nach klinischer Symptomatik u.U. Itraconazol oral 200 mg 3x/Tag, Glucokortikosteroide und/oder chirurgische Maßnahmen bei Kompression vitaler Strukturen
Chronisch progressive disseminierte Histoplasmose	Alter >55 Jahre	Persistierende Symptome (>3 Wochen), Hepatosplenomegalie, Schleimhautulzera, veränderte Laborwerte.	Bildgebung: Hepatosplenomegalie, Kalzifizierungen der Nebennieren, Kulturen Knochenmark, Antigendetektion im Urin	Bei schwerem Erkrankungsverlauf: Initial Therapie mit Amphotericin B danach Itraconazol 200 mg 3x/Tag für mindestens ein Jahr
Akute disseminierte Histoplasmose	Alter <1 Jahr, immunsupprimierte Patienten	Septische Symptomatik mit hohem Fieber, Schüttelfrost, Appetitlosigkeit und Gewichts-abnahme.		

durchgeführt, wenn anamnestische Angaben für Aufenthalte in Endemiegebieten vorhanden sind. Der KBR Titer fällt nach Monaten bis Jahren. Manche Labore weisen Antikörper mit Western Blot nach⁴³⁻⁴⁵. Einzelne publizierte Untersuchungen lassen auf eine höhere Sensitivität (90%) der KBR als der ID schließen⁴¹. Bei lokalisierten Infektionen sowie disseminierten Infektionen bei starker Immunsuppression (z. B. bei AIDS) kann die Antikörperreaktion komplett fehlen^{37,46,47}. Im Fall des Verdachtes einer *Histoplasma* Meningitis kann der Nachweis von Antikörpern im Liquor diagnostisch sein und sollte parallel zu direkten Erregernachweisen durchgeführt werden⁴⁰.

Therapie

Entscheidend für die Wahl der Therapie sind der Immunstatus des Patienten und die Präsentation der Erkrankung (**Tabelle 1**). Viele Fälle einer *akuten pulmonalen Histoplasmose* bei Patienten ohne Grunderkrankung heilen innerhalb eines Monats auch ohne antimykotische Therapie aus. Bei diffuser Pneumonie oder persistierender Symptomatik (länger als ein Monat) wird eine orale Therapie mit Itraconazol für bis zu drei Monaten empfohlen. Schwere Infektionen werden zunächst mit Amphotericin B und im Verlauf meist mit Itraconazol therapiert⁵⁰.

Bei der *chronischen pulmonalen Histoplasmose* wird eine Behandlung mit Itraconazol für bis zu 24 Monate empfohlen⁵⁰.

Bei akuten, schwer verlaufenden *disseminierten Histoplasmosen* wird zunächst eine Therapie mit Amphotericin B empfohlen. Die weniger schwer verlaufenden chronisch disseminierten Infektionen können von Anfang an mit oralen Azolen wie Itraconazol behandelt werden, für eine Mindestdauer von einem Jahr⁵⁰. Immunsupprimierte Patienten, sowie AIDS Patienten sollten eine sekundäre Prophylaxe erhalten bis die Immunsuppression aufgehoben ist⁵¹.

Kleine Fallserien demonstrieren, dass neuere Azole, unter anderem Voriconazol oder Posaconazol in der Therapie der Histoplasmose eingesetzt werden könnten^{59,60}. Vorteile dieser Medikamente könnten insbesondere in der Pharmakokinetik liegen. Dokumentierte Erfahrungen liegen aber vor allem für Itraconazol vor. Experten empfehlen bei einer antimykotischen Therapie mit Azolen eine Spiegelbestimmung, um adäquate Wirkspiegel zu demonstrieren und Nebenwirkungen zu reduzieren⁵¹.

Fazit

Die Histoplasmose ist eine wichtige Differentialdiagnose bei Pneumonien und disseminierten Infektionen. Endemische Regionen wurden in den letzten Jahren besser dokumentiert. Zunehmende Reisetätigkeit, insbesondere von älteren Menschen mit Grunderkrankung, und Immigration aus Endemiegebieten bedingen einen zunehmenden Einsatz gezielter Diagnostik in Deutschland.

Durch Verbesserung des direkten Erregernachweises (Antigen im Urin, spezifische PCR Assays) kann eine frühere Diagnostik gelingen, die oft mit lokalisierten Infektionen und meist einem guten Therapieansprechen assoziiert ist.

Die Anwendung molekularer Typisierung von Isolaten und die Untersuchung von Umweltproben wird zu Fortschritten in der Erkennung von Umweltischen führen.

Literaturverzeichnis

- Bahr NC, Antinori S, Wheat LJ, Sarosi GA. Histoplasmosis infections worldwide: thinking outside of the Ohio River valley. *Curr Trop Med Rep* 2015; 2(2): 70-80.
- Oladele RO, Ayanlowo OO, Richardson MD, Denning DW. Histoplasmosis in Africa: An emerging or a neglected disease? *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12(1): e0006046.
- Mochi A, Edwards PQ. Geographical distribution of histoplasmosis and histoplasmin sensitivity. *Bull World Health Organ* 1952; 5(3): 259-91.
- Adenis AA, Valdes A, Cropet C, et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2018; 18(10): 1150-9.
- Bundesamt S. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/_inhalt.html#sprg234206.
- Salzer HJF, Stoney RJ, Angelo KM, et al. Epidemiological aspects of travel-related systemic endemic mycoses: a GeoSentinel analysis, 1997-2017. *J Travel Med* 2018; 25(1).
- Antinori S, Galimberti L, Bonaccorso C, Vago L, Nebuloni M, Esposito R. A case of fatal disseminated histoplasmosis of autochthonous origin in an Italian AIDS patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16(7): 545-6.
- Ashbee HR, Evans EG, Viviani MA, et al. Histoplasmosis in Europe: report on an epidemiological survey from the European Confederation of Medical Mycology Working Group. *Med Mycol* 2008; 46(1): 57-65.
- Confalonieri M, Nanetti A, Gandola L, et al. Histoplasmosis capsulati in Italy: autochthonous or imported? *Eur J Epidemiol* 1994; 10(4): 435-9.
- Corbelli G, Mazzoni A, Allegri L. [Two additional cases of histoplasmosis as observed in Bologna Medical Clinic]. *Minerva Med* 1957; 48(91): 3823-36.
- Farina C, Gneccchi F, Michetti G, Parma A, Cavanna C, Nasta P. Imported and autochthonous histoplasmosis in Bergamo province, Northern Italy. *Scand J Infect Dis* 2000; 32(3): 271-4.
- Gandola L, Confalonieri M, Aiolfi S, et al. Histoplasmosis in an HIV-negative Italian man with mycosis fungoides. *Panminerva Med* 1992; 34(2): 93-5.
- Sotgiu G, Corbelli G. [Rare mycosis; study of the first two cases of histoplasmosis in Italy and of a case of coccidioidomycosis]. *Bull Sci Med (Bologna)* 1955; 127(2): 85-92.
- Symmers WS. Histoplasmosis contracted in Britain; a case of histoplasmic lymphadenitis following clinical recovery from sarcoidosis. *Br Med J* 1956; 2(4996): 786-90.
- Sotgiu G, Mazzoni A, Mantovani A, Ajello L, Palmer J. *Histoplasma capsulatum*: occurrence in soil from the Emilia-Romagna region of Italy *Science* 1965; 147(3658): 624.
- Akdesir E, Origi FC, Wimmershoff J, Frey J, Frey CF, Ryser-Degiorgis MP. Causes of mortality and morbidity in free-ranging mustelids in Switzerland: necropsy data from over 50 years of general health surveillance. *BMC Vet Res* 2018; 14(1): 195.
- Bauder B, Kubber-Heiss A, Steineck T, Kuttin ES, Kaufman L. Granulomatous skin lesions due to histoplasmosis in a badger (*Meles meles*) in Austria. *Med Mycol* 2000; 38(3): 249-53.
- Bernhardt A, von Bomhard W, Antweiler E, Tintelnot K. Molecular identification of fungal pathogens in nodular skin lesions of cats. *Med Mycol* 2015; 53(2): 132-44.
- Burgisser H, Fankhauser R, Kaplan W, Klingler K, Scholer HJ. [Mycoses in a badger in Switzerland: histologically histoplasmosis]. *Pathol Microbiol (Basel)* 1961; 24: 794-802.
- Eisenberg T, Seeger H, Kasuga T, Eskens U, Sauerwald C, Kaim U. Detection and characterization of *Histoplasma capsulatum* in a German badger (*Meles meles*) by ITS sequencing and multilocus sequencing analysis. *Med Mycol* 2013; 51(4): 337-44.
- Fischer NM, Favrot C, Monod M, Grest P, Rech K, Wilhelm S. A case in Europe of feline histoplasmosis apparently limited to the skin. *Vet Dermatol* 2013; 24(6): 635-8, e158.
- Grosse G, Staib F, Rapp J, Rang H, Heise W, Kaufman L. Pathological and epidemiological aspects of skin lesions in histoplasmosis. Observations in an AIDS patient and badgers outside endemic areas of histoplasmosis. *Zentralbl Bakteriol* 1997; 285(4): 531-9.
- Jacobsen B, Baumgartner W, Bialek R. Disseminated histoplasmosis in a European hedgehog (*Erinaceus europaeus*) in Northern Germany. *Mycoses* 2011; 54(6): 538-41.
- Jensen HE, Bloch B, Henriksen P, Dietz HH, Schonheyder H, Kaufman L. Disseminated histoplasmosis in a badger (*Meles meles*) in Denmark. *Apmis* 1992; 100(7): 586-92.
- Mantovani A, Mazzoni A, Ajello L. Histoplasmosis in Italy. I. Isolation of *Histoplasma capsulatum* from dogs in the province of Bologna. *Sabouraudia* 1968; 6(2): 163-4.
- Mavropoulou A, Grandi G, Calvi L, et al. Disseminated histoplasmosis in a cat in Europe. *J Small Anim Pract* 2010; 51(3): 176-80.
- Rapp J, Löfqvist A, Breuer E, Rang H. Sproßpilze als Ursache von Hautgranulomen beim Dachs in Süddeutschland. *Tierärztl Umschau* 1992; 47(6): 451-4.
- Richter M, Hauser B, Kaps S, Spiess BM. Keratitis due to *Histoplasma* spp. in a horse. *Vet Ophthalmol* 2003; 6(2): 99-103.
- Wohlsein P, Bauder B, Kuttin ES, Kaufman L, Seeliger F, von Keyserlingk M. [Histoplasmosis in two badgers (*Meles meles*) in northern Germany]. *Dtsch Tierärztl Wochenschr* 2001; 108(6): 273-6.
- Kasuga T, Taylor JW, White TJ. Phylogenetic relationships of varieties and geographical groups of the human pathogenic fungus *Histoplasma capsulatum* Darling. *J Clin Microbiol* 1999; 37(3): 653-63.
- Kasuga T, White TJ, Koenig G, et al. Phylogeography of the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*. *Mol Ecol* 2003; 12(12): 3383-401.
- Teixeira Mde M, Patane JS, Taylor ML, et al. Worldwide Phylogenetic Distributions and Population Dynamics of the Genus *Histoplasma*. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(6): e0004732.
- Sepulveda VE, Marquez R, Turissini DA, Goldman WE, Matute DR. Genome Sequences Reveal Cryptic Speciation in the Human Pathogen *Histoplasma capsulatum*. *MBio* 2017; 8(6).
- Knox KS, Hage CA. Histoplasmosis. *Proc Am Thorac Soc* 2010; 7(3): 169-72.
- Kauffman CA, Freifeld AG, Andes DR, et al. Endemic fungal infections in solid organ and hematopoietic cell transplant recipients enrolled in the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Transpl Infect Dis* 2014; 16(2): 213-24.
- Singh N, Huprikar S, Burdette SD, Morris MI, Blair JE, Wheat LJ. Donor-derived fungal infections in organ transplant recipients: guidelines of the American Society of Transplantation, infectious diseases community of practice. *Am J Transplant* 2012; 12(9): 2414-28.
- Cuellar-Rodriguez J, Avery RK, Lard M, et al. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients: 10 years of experience at a large transplant center in an endemic area. *Clin Infect Dis* 2009; 49(5): 710-6.
- Medeiros AA, Marty SD, Tosh FE, Chin TD. Erythema nodosum and erythema multiforme as clinical manifestations of histoplasmosis in a community outbreak. *N Engl J Med* 1966; 274(8): 415-20.
- Vergidis P, Avery RK, Wheat LJ, et al. Histoplasmosis complicating tumor necrosis factor-alpha blocker therapy: a retrospective analysis of 98 cases. *Clin Infect Dis* 2015; 61(3): 409-17.
- Azar MM, Hage CA. Laboratory Diagnostics for Histoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2017; 55(6): 1612-20.
- Wheat J, French ML, Kohler RB, et al. The diagnostic laboratory tests for histoplasmosis: analysis of experience in a large urban outbreak. *Ann Intern Med* 1982; 97(5): 680-5.
- Wheat J, French ML, Kamel S, Tewari RP. Evaluation of cross-reactions in *Histoplasma capsulatum* serologic tests. *J Clin Microbiol* 1986; 23(3): 493-9.
- Almeida MA, Damasceno LS, Pizzini CV, Muniz MM, Almeida-Paes R, Zancope-Oliveira RM. Role of western blot assay for the

- diagnosis of histoplasmosis in AIDS patients from a National Institute of Infectious Diseases in Rio de Janeiro, Brazil. *Mycoses* 2019; 62(3): 261-7.
44. Almeida Mde A, Pizzini CV, Damasceno LS, et al. Validation of western blot for *Histoplasma capsulatum* antibody detection assay. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 87.
 45. Pizzini CV, Zancope-Oliveira RM, Reiss E, Hajjeh R, Kaufman L, Peralta JM. Evaluation of a western blot test in an outbreak of acute pulmonary histoplasmosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6(1): 20-3.
 46. Hage CA, Bowyer S, Tarvin SE, Helper D, Kleiman MB, Wheat LJ. Recognition, Diagnosis, and Treatment of Histoplasmosis Complicating Tumor Necrosis Factor Blocker Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50(1): 85-92.
 47. Myint T, Anderson AM, Sanchez A, et al. Histoplasmosis in patients with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS): multicenter study of outcomes and factors associated with relapse. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(1): 11-8.
 48. Theel ES, Harring JA, Dababneh AS, Rollins LO, Bestrom JE, Jespersen DJ. Reevaluation of commercial reagents for detection of *Histoplasma capsulatum* antigen in urine. *J Clin Microbiol* 2015; 53(4): 1198-203.
 49. Theel ES, Jespersen DJ, Harring J, Mandrekar J, Binnicker MJ. Evaluation of an enzyme immunoassay for detection of *Histoplasma capsulatum* antigen from urine specimens. *J Clin Microbiol* 2013; 51(11): 3555-9.
 50. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, 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): 807-25.
 51. HIV. PoOliaaaw. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfonih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oipdf Accessed 31072019 2019.
 52. Bialek R, Feucht A, Aepinus C, et al. Evaluation of two nested PCR assays for detection of *Histoplasma capsulatum* DNA in human tissue. *J Clin Microbiol* 2002; 40(5): 1644-7.
 53. Babady NE, Buckwalter SP, Hall L, Le Febvre KM, Binnicker MJ, Wengenack NL. Detection of *Blastomyces dermatitidis* and *Histoplasma capsulatum* from culture isolates and clinical specimens by use of real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2011; 49(9): 3204-8.
 54. Bialek R, Ernst F, Dietz K, et al. Comparison of staining methods and a nested PCR assay to detect *Histoplasma capsulatum* in tissue sections. *Am J Clin Pathol* 2002; 117(4): 597-603.
 55. Buitrago MJ, Berenguer J, Mellado E, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Detection of imported histoplasmosis in serum of HIV-infected patients using a real-time PCR-based assay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25(10): 665-8.
 56. Buitrago MJ, Canteros CE, Frias De Leon G, et al. Comparison of PCR protocols for detecting *Histoplasma capsulatum* DNA through a multicenter study. *Rev Iberoam Micol* 2013; 30(4): 256-60.
 57. Khot PD, Ko DL, Hackman RC, Fredricks DN. Development and optimization of quantitative PCR for the diagnosis of invasive aspergillosis with bronchoalveolar lavage fluid. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 73.
 58. Simon S, Veron V, Boukhari R, Blanchet D, Aznar C. Detection of *Histoplasma capsulatum* DNA in human samples by real-time polymerase chain reaction. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 66(3): 268-73.
 59. Freifeld A, Proia L, Andes D, et al. Voriconazole use for endemic fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(4): 1648-51.
 60. Restrepo A, Tobón A, Clark B, et al. Salvage treatment of histoplasmosis with posaconazole. *J Infect* 2007; 54(4): 319-27.

Korrespondenzadresse

Dunja Wilmes
 Konsiliarlabor für Kryptokokkose und seltene Systemmykosen; FG16- Erreger von Pilz- und Parasiteninfektionen und Mykobakterien
 Seestrasse, 10
 13353 Berlin
 E-Mail WilmesD@rki.de
 Tel: +49 187542862