

# TENNESSEE (ABD)'DEN TÜRKİYE'YE HİSTOPLAZMOZUN ÖYKÜSÜ

## HISTOPLASMOSIS STORY FROM TENNESSEE, USA TO TURKEY

Vedat TURHAN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee, USA.

<sup>2</sup> GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul.  
(vedatturhan@yahoo.com)

### ÖZET

Histoplazmoz, dimorfik bir fungal etken olan *Histoplasma capsulatum* sporlarının inhalasyonu ile ortaya çıkan bir mikotik hastalıktır. Mantarın maya formunun yol açtığı histoplazmoz, akut, subakut veya kronik, lokalize veya sistemik seyirli, sporadik, granülomatöz bir hastalık olup tüberküloza oldukça benzerlik göstermektedir. Histoplazmoz başlangıçta nadir bir tropikal hastalık olarak bilinmesine karşın, başta Amerika Birleşik Devletleri (ABD) olmak üzere tüm Amerika kıtası ve Antarktika haricindeki tüm kıtalarda yer alan 60'tan fazla ülkeden rapor edilmiştir. Bu yazıda, *H.capsulatum*'un keşfedilmesinde ve histoplazmozun tanımlanmasında çok önemli katkıları olan ABD'deki özellikle Tennessee eyaleti sınırları içerisinde yer alan Vanderbilt Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (VUMC)'ndeki araştırmacıların öyküsü özetlenmektedir. Histoplazmozun antemortem tanısı, ilk kez adı geçen hastanede 1932 yılında bir bebeğin periferik kan monositlerinde mikroorganizmayı göstermek suretiyle Dr. Edna Tomkins ve Dr. Katherine Dodd tarafından konulmuştur. *H.capsulatum*'u ilk kez kültürde üretme başarısı ise yine aynı hastanede görev yapan Dr. William A. DeMonbreun'a aittir. VUMC, daha sonra da günümüze gelinceye kadar histoplazmozun anlaşılması için gösterilen çabaların içerisinde çoğu kez yer alan bir merkez konumunda olmuştur. Ekrem Kadri Unat, Türkiye'de histoplazmoz varlığıyla ilişkili ilk sistemik çalışmaları başlatan araştırmacıdır. İlk insan histoplazmoz olgusu Dr. Tevfik Sağlam tarafından 1945 yılında, ilk kedi histoplazmoz olgusu ise veteriner hekim Reşat S. Akün tarafından 1949 yılında rapor edilmiştir. Akün'ün saptadığı olgu yalnızca Türkiye'nin değil aynı zamanda tüm dünyanın ilk kedi histoplazmoz olgusu olmuştur. Dr. Ayhan Yücel ve Kantarcıoğlu Türkiye'de ilk kez olmak üzere 1989 yılında çevresel örneklerden *H.capsulatum*'u izole etmeyi başarmışlardır. Tüm bu bulgular nedeniyle Türkiye'nin histoplazmoz açısından potansiyel endemik bir ülke olabileceğine inanılmaktadır. Bu derleme yazıda, ABD'den Türkiye'ye histoplazmozun tarihsel öyküsü sunulmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** *Histoplasma capsulatum*, histoplazmoz, tarihçe, Türkiye.

### ABSTRACT

Histoplasmosis is a mycotic disease that is acquired by inhalation of spores of the dimorphic fungus *Histoplasma capsulatum*. It is an acute, subacute or chronic, localized or systemic, sporadic, granulomatous infectious disease caused by yeast form of the fungus, and can present just like pulmonary tuberculosis. Originally thought to be a rare tropical disease, histoplasmosis has been recorded from the who-

le America continent mainly the central zone of the United States, whole continents except Antarctica and more than 60 countries. In this article the discovery and identification story of *H. capsulatum* and histoplasmosis in United States especially by the researchers in Vanderbilt University Hospital (VUMC) in Nashville-Tennessee, was reminded. The first antemortem diagnosis of histoplasmosis was made at VUMC in 1932 by MDs Edna Tomkins and Katherine Dodd, who found the organism in peripheral blood monocytes of an infant. The man who succeeded in growing and defining the *H. capsulatum* for the first time in the world is Dr William A. DeMonbreun. VUMC has been closely associated with progress in the understanding of the disease ever since. Ekrem Kadri Unat was the researcher who initiated the pivotal systemic mycological studies for histoplasmosis in Turkey. First human histoplasmosis case was reported by Tefvik Saglam, MD in 1945 and first feline case was reported by DVM Reşat S. Akün in 1949. This feline case was the first histoplasmosis case defined in a cat not only in Turkey but also in the world. Ayhan Yücel MD and Kantarcıoğlu isolated *H. capsulatum* from environmental samples in 1989 for the first time in Turkey. Owing to these data, it is believed that Turkey is a possible endemic region for this fungal disease. Therefore it is aimed to make a concise review of histoplasmosis in USA, Europe and Turkey in this article.

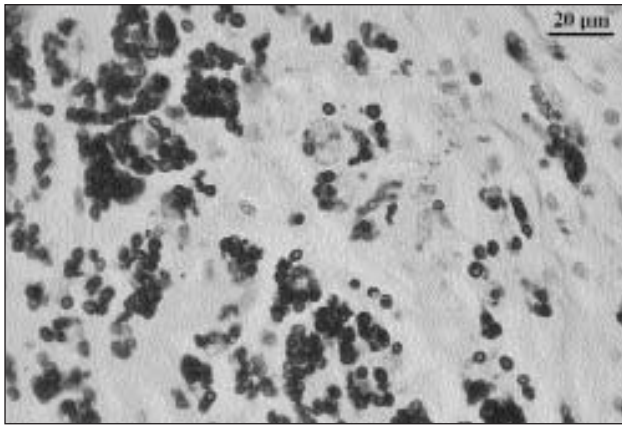
**Key words:** *Histoplasma capsulatum*, histoplasmosis, history, Turkey.

## HİSTOPLAZMOZUN TARİHÇESİ

Mikozlar içerisinde belki de tıp dünyasının en çok ilgisini çeken enfeksiyon olan histoplazmoz, ilk kez 1906 yılında Panama Kanal bölgesi, Ancon (bugünkü adıyla Gorgas) Hastanesinde bir patolog olan Dr. Samuel T. Darling tarafından tanımlanmıştır<sup>1</sup>. Darling, 1905 yılında miliyer pulmoner tüberküloza benzer bir tablo ile hastaneye başvuran Martinikli hastaya ait karaciğer, dalak ve kemik iliğinden hazırlanan periferik yaymaları inceleyen Leishmania'yı görmeyi ummuş, ancak onun yerine serbest olarak ya da alveoler epitelyal hücreler içerisinde 1-4 µm çapında çok fazla sayıda oval yapıların bulunduğunu gözlemiştir. Araştırmacı, intraselüler flajellar bir etkenle karşı karşıya olduğunu düşünerek etkene "*Histoplasma capsulata*" ismini vermiştir. Takip eden 2.5 yıl içerisinde bundan başka 2 hasta daha benzer bulguları göstermiş ve Darling bu süre içerisinde hastaneye gelen toplam 33.000 olgu içerisinde yalnız bu 3 olgunun ağır seyirli ortak belirtiler ve bulgular göstermesi nedeniyle son derece nadir bir durum ile karşı karşıya olduğunu düşünmüştür. Yüzey sularında, çok sayıda yerli hayvanda ve böceklerde bu etkeni araştırmış ancak başarısız olmuştur. Darling 1909 yılında yayınlanan makalesinde karşılaştığı 3 olguyu detaylarıyla ele almış ve histoplazmozun, splenomegali, düşünlük, düzensiz ateş, lökopeni, anemi ile küçük lenfatikler ve kan damarlarındaki endotel hücrelerinin çok sayıda mikroorganizma tarafından invazyonuyla karakterize bir hastalık olduğunu tarif etmiştir. Darling ayrıca karaciğer nekrozu, splenomegali, akciğer ve bağırsak psödognanülomları, ince bağırsak ülserasyonları ve iç organların drenajını sağlayan lenf nodlarının nekrozunu da tarifine ilave etmiştir. İlginç olarak Darling, ağır seyirli üç histoplazmoz olgusu dikkatini çektiği için aslında farkında olmadan sadece fatal seyirli histoplazmoz olguları üzerinde çalışmış ve onları tanımlamaya çalışmıştır. Darling zamanla hastalığın Panama Kanalı çevresinde yoğun olmadığını düşünmeye başlamış ve 1906 yılında yayınlanan makalesinde enfeksiyonun geçiş şeklinin ve organizmaya giriş yolunun bilinmediğini rapor etmiştir<sup>2</sup>. Rocha-Lima, 1912 yılında Darling'in patolojik örneklerini inceledikten sonra enfeksiyöz ajanın bir protozondan çok, atlardaki epizootik lenfanjit etkeni olan

*Cryptococcus farcinimosus*'a benzer bir fungus olduğunu bildirmiştir<sup>1</sup>. Daha sonra uzun süren bir sessizlik olmuş ve ancak 20 yıl sonra, 1926 yılında 3000 mil uzaklıktaki Minnesota'da Watson ve Riley tarafından tanımlanan bir olgu "A case of Darling's histoplasmosis originating in Minnesota" başlığı ile yayınlanmıştır<sup>1,3</sup>. Aynı yıl Honduraslı bir işçide saptanmış ve "Toxic cirrhosis and primary liver cell carcinoma complicated by histoplasmosis of the lung" başlığıyla rapor edilmiştir<sup>3</sup>. Yaklaşık 20 yıl sonra 1945 yılında yine Panama Kanalı bölgesinde bir köpek histoplazmoz olgusu teşhis edilmiş ve böylece histoplazmoz olgularının bu çevrede yaygın ancak sessiz enfeksiyonlar nedeniyle fark edilmeden süregittiği gösterilmiştir. Bu bölgedeki denekler üzerinde sonraki yıllarda yapılan cilt testleri ve toprak izolasyonları ile Panama'nın histoplazmoz açısından endemik olduğu kanıtlanmıştır<sup>4</sup>. On yıl kadar sonra Zimmermann'ın yine tesadüfen denilebilecek bir şekilde benign insan histoplazmoz olgularını histopatolojik olarak göstermesiyle histoplazmozla ilgili önemli bir başka soru işareti daha giderilmiştir. Soliter pulmoner lezyonu olan ve bir başka hastalıktan ölen Panamalı 4 yaşındaki bir çocuğun postmortem preparatları özel boya ile incelenirken iyileşmiş akciğer granülomlarının içerisinde *H.capsulatum* saptanmıştır<sup>5</sup>.

Panama'da *Histoplasma* ile ilgili bir başka gelişme de boyama teknikleri üzerine olmuştur. Benign histoplazmoz genellikle özgül değildir ve sıklıkla minimal doku reaksiyonuna neden olur. Minimal lezyonlar içerisinde az sayıda mantar hücreleri bulunduğundan, özellikle iyileşmiş eski lezyonların histopatolojik tanısı gözden kaçmaktadır. Araştırmalar sonrasında eski, sessiz ve iyileşmiş lezyonların gösterilebilmesi için en uygun boyama yöntemlerinden birinin Gomori'nin metenamin gümüş nitrat tekniği olduğu anlaşılmıştır. Bu teknik ilk olarak Panama'daki Gorgas Hastanesinde uygulanmaya başlanılmış ve Grocott tarafından da rapor edilmiştir<sup>3,6</sup> (Resim 1). Bu boyama yöntemi halen laboratuvarlarda en iyi yöntemlerden birisi olarak önemini korumakta ve histoplazmozun histopatolojik tanısında başarı şansını artırmaktadır (R.Collins; kişisel görüşme).



**Resim 1.** Grocott'un metenamin gümüş boyası (GMS) ile boyanmış akciğer biyopsi dokusunda makrofajlar içerisinde çok sayıda *H.capsulatum* hücreleri görülmektedir (Kaminski's Digital Image Library of Medical Mycology Collection; Dr. David Ellis'in izniyle).

## HİSTOPLAZMOZUN AMERİKA BİRLEŞİK DEVLETLERİ (ABD)'NDEKİ ÖYKÜSÜ

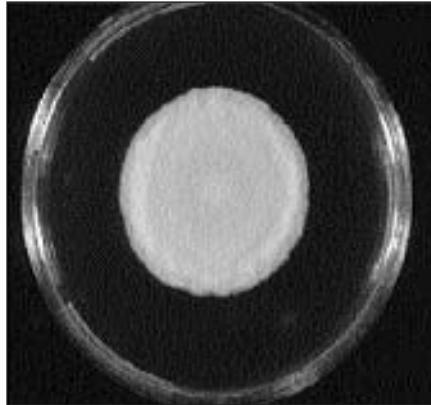
Panama'da 1906 yılından başlayarak bu gelişmeler devam ederken, ABD'nin güneyindeki eyaletlerden Tennessee'de histoplazmoz yönünden kayda değer bir bulgu kaydedilmiştir. Kasım 1932 tarihinde Nashville şehrinde önemli bir araştırma merkezi olan Vanderbilt Üniversitesi Tıp Fakültesi (VUMC)'nde Dr. Katherine Dodd tuhaf bir anemi bulgusu gösteren yenidoğan hastanın periferik yaymasında gördüğü mononükleer lökositler içerisinde yerleşmiş inklüzyon cisimciklerinin, daha önce gördüklerinden farklı olduğunu düşünmüştür. Bu gözlemini, supravital boyamalar ve özellikle intrasitoplazmik inklüzyonlar konusunda uzman olan Dr. Edna H. Tompkins ile paylaştığında Dr. Tompkins, benzer inklüzyonları Dr. Henry E. Meleney'in getirdiği bir preparatta da gördüğünü hatırlamıştır<sup>7</sup>. Meleney ilk kez 1924 yılında Georgia eyaletindeki Liesburg şehrinde Dr. Darling'i ziyareti esnasında *H.capsulatum*'la tanışmış, 1925 yılında da etkenin *C.farcinosus*'a yakın bir fungal etken olduğunu rapor etmiştir. Meleney ilerleyen yıllarda bu hastalık için "retikuloendotelial sistem sitomikozu" tabirini de kullanmıştır<sup>7,8</sup>.

Dr. Tompkins, Dr. Dodd'un getirmiş olduğu bu yaymanın dışında aynı olguya ait yeni preparatları da incelemiş ve inklüzyonların gerçekten Darling'in tanımladığı *H.capsulatum*'a ait olduğunu rapor etmiştir (VUMC- Nashville/ TN- Anatomi Departmanı 48024/ 21 Kasım 1932). Bu sonuç, Dr. Meleney ve Patoloji servisi şefi Dr. Ernest W. Goodpasture tarafından da onaylanmıştır. O tarihe kadar antemortem tanısı konmuş hiçbir histoplazmoz olgusu olmadığından bu bulgu VUMC'de büyük bir heyecan uyandırmıştır<sup>7</sup>.

Histoplazmozun Vanderbilt Üniversitesi (VÜ)'ndeki serüveni bu kadarla sınırlı değildir. Nashville şehrinin yoksul bir semtinden 6 aylık beyaz bir erkek bebek, persistan seyirli öksürük ve ateş şikayeti ile hastaneye getirilmiştir. Bugün halen bir örneği de "VÜ Eski Medikal Kütüphanesi Tarihi Koleksiyonlar Bölümü"nde (VUEK) saklanan hasta dosyasına göre, hastanın daha öncesinde bilinen bir hastalığı yoktur. Fizik muayenede, ateşin dışında soluk görünüm ve hafif bir splenomegali varlığı dikkati çekmiş, sonraki 9 gün içerisinde ikterik görünüm ve solunum sıkıntısı tabloya hakim olmuştur. Anemi ve lökositözün yanı sıra periferik yaymasında mononükleer fagositler içerisinde "parazitler" saptanmıştır. Destek tedavisine rağmen bebek, şikayetleri başladıktan 5 hafta kadar sonra, 23 Kasım 1932 tarihinde kaybedilmiştir. Yapılan otopside, periton boşluğunda 1000 ml'den fazla sıvı toplandığı ancak plevral efüzyon olmadığı görülmüş, plevral kaviteelerde tüberkül ve peteşilere rastlanmamış, tüberkülozu düşündürecek herhangi bir bulgu saptanmıştır. Her iki akciğer de kırmızı konsolidasyon alanları göstermiştir. İleumun alt yarısında çapları 1-1.5 cm arasında değişen çok sayıda hemorajik vasıfta yüzeysel ülserler tespit edilmiş, ayrıca küçük nekroz ve hemoraji odaklarının olduğu homojen vasıfta ileri derecede hepatomegali gözlenmiştir. Dalak da ileri derecede büyümüştür. Mezenterik ve mediastinal lenf nodları ise orta derecede büyümüş olup, konjesyonlu ve ödemli görünüme sahiptir. Bu otopsi sonrasında nefrit, glossit, bilateral otit ve mastoidit tanıları da kaydedilmiştir (VÜ Hastanesi Patoloji Departmanı, V32-127, VUEK).

O dönemde Dr. Goodpasture ile birlikte çalışan ve daha çok granüloma inguinale'nin etkenini bulmaya odaklanmış olarak araştırmalarını sürdüren Dr. William A. DeMonbreun, otopsi esnasında yüzeysel koterize edilen dalaktan aseptik koşullarda çok sayıda küçük doku örneği almış ve içerisinde Sabouraud agarın da olduğu katı ve sıvı pek çok besiyerine inoküle etmiştir. Katı besiyerleri hem 37°C'de hem de değişik ısılarda, sıvı besiyeri ise 37°C'de inkübe edilmiştir. Kırk sekiz saat sonra 37°C'de inkübe edilen kan kültürü şişelerinde çok sayıda gram-pozitif mikroorganizma saptanmış, ancak bunların kontaminant olduklarını kanıtlanmıştır. Daha sonra 18. günde oda ısısında bekletilen dekstroz agar ve Sabouraud agarda beyaz, pamuk atığı şeklinde küçük mantar kolonileri saf bir şekilde üremiştir (Resim 2). Buna benzer mikroorganizmalar yenidoğan hastanın ölümünden 2 gün önce alınan kan kültürlerinden 2'sinde de üremiştir. Miçeller aynı zamanda diğer ısılarda inkübe edilen kanlı agar plaklarında da saptanmıştır. Primer kültür plaklarının tekrarlayan mikroskopik incelemeleri, mantar benzeri mikroorganizmaları ortaya koymakta başarısız kalmış; bununla birlikte 37°C'de 3 hafta inkübe edilen infüzyon buyyonundan elde edilen çok sayıda gri renkli granüllerin mikroskopisinde mantar benzeri mikroorganizmalarla birlikte pek çok miçel varlığı gözlenmiştir. DeMonbreun, insanlar için patojenik olan birçok fungal etkenin dimorfik olduğunu bildiğinden, maya formunu saf kültür halinde elde etmeye çalışmıştır. İnfüzyon buyyonundan elde ettiği grimsi granülleri dekstroz agar, kanlı agar ve Sabouraud agara pasajlamış ve oda ısısı ve 37°C'de olmak üzere inkübe etmiştir. Üç-dört gün sonra, önce oda ısısındaki, ondan birkaç gün sonra da 37°C'deki dekstroz ve Sabouraud agarlar üzerinde aerial hifler gözükmeğe başlamıştır<sup>9</sup>.

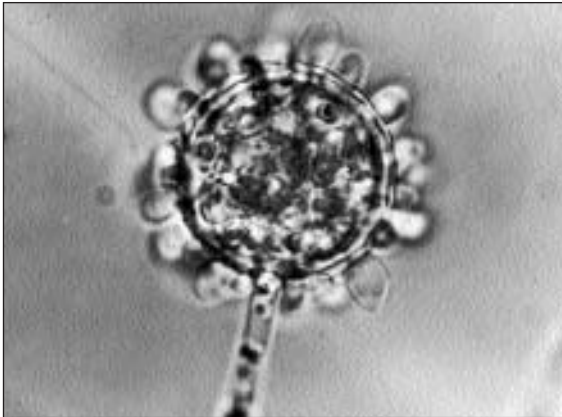
DeMonbreun'un en göze çarpan bulgularından birisi *H.capsulatum*'un zorunlu aerobik olduğu, bu nedenle maya fazının yalnızca kültürler vücut ısısında inkübe edilirse ve besiyerinin kan ya da serum içermesi halinde üretilebileceğini saptamış olmasıdır. Bu kültürlerin kuruması halinde miçellerin üremesinin durduğunu görmüştür. Proteinlerden yoksun olan besiyerlerinin ısıdan bağımsız olarak sadece miçelial formların üremesine



Resim 2. Sabouraud dekstroz agarda beyaz pamuk atığı şeklinde ürediği görülen *H.capsulatum* (Kaminski's Digital Image Library of Medical Mycology Collection; Dr. David Ellis'in izni ile).

müsaade ettiğini de saptamıştır. Bu tecrübeleri, *H.capsulatum*'un patojen olan formunun maya formu olduğunu ispatlamış gözükmektedir. Miçelial formun en iyi olarak oda ısısında ve asidik bir ortamda (pH: 6.5) çoğaldığı görülmüştür. Dekstroz agardaki bir haftalık inkübasyondan sonra değişik büyüklüklerdeki aerial sporlar belirgin hale gelmiştir. Bunlar, matür formları sferik veya armut şekilli, 10-25 µm boyutlarında ve oldukça kalın olan refraktil duvarları 1-6 µm uzunluğundaki yuvarlak projeksiyonlar ile çevrili yapılardır (Resim 3). DeMonbreun'un Alman asıllı Tötan şövalyelerinin kullandığı topuza benzettiği bu yapılar tüberküllü klamidosporeların ismini çağrıştırmaktadır ve mantarın tanısal bir formudur<sup>9,10</sup>.

Histoplazmozun varlığı ve tanısına ilişkin laboratuvarında elde edilen bu gelişmelerin verdiği destek ile klinik sahada da önemli adımlar atılmıştır. Zira yıllar boyunca pulmoner kalsifikasyonların varlığı, klinisyenler tarafından yanlış bir önyargı ile tüberküloz ile özdeşleştirilmiştir. Dr. Amos Christie bir pediatrist olarak bu konuya yakın ilgin göstermiş ve VÜ'de ilk olarak disemine histoplazmozlu yenidoğandan (Kasım 1932) ve 1940'lı yıllarda yine aynı hastanede bir otopsi olgusundan izole edilen mikroorganizmanın miçelial formundan elde edilen histoplazmin ile bir cilt testi çalışması yürütmüştür<sup>10,11</sup>. Sonuçta şaşırtıcı ve bir o kadar da çarpıcı bir sonuç olarak, histoplazmozun Ohio ve Mississippi nehirlerine ait vadilerde oldukça yüksek prevalans gösteren bir hastalık olduğu ortaya çıkmıştır<sup>12</sup>. Bu çalışmanın aynı derecede çarpıcı bir başka sonucu da, akciğer grafilerindeki kalsifikasyonlara dayanılarak tüberküloz tanısı konulan pek çok hastanın gerçekte histoplazmoz olgusu olduğu ve yıllarca yanlış tanı ve tedaviye maruz kaldıklarıdır. Sonuçta ABD'nin özellikle orta batı ve güney doğu bölgelerindeki (Tennessee eyaleti ve çevresindeki bölgelerde) sanatoryumlarda takip edilen hastaların, gerçekte histoplazmoz olguları iken tüberküloz oldukları zannı ile bu merkezlere yönlendirildikleri ortaya çıkmıştır. Üzücü olan durum ise, bu olguların bir kısmının söz konusu sanatoryumlarda aktif pulmoner tüberkülozlu hastalarla birlikte kalmaları nedeniyle ek olarak tüberküloz ile de enfekte olmuş olmalarıdır<sup>13,14</sup>.



**Resim 3.** DeMonbreun tarafından gösterilen ve tanısal değeri olan tüberküllü klamidosporelar (DeMonbreun W. Am J Trop Med 1934, 1939) (Dr. R.Collins ile kişisel görüşme).

Yirminci yüzyılın ilk yarısı tamamlanırken (1949) iyi tanımlanmış histoplazmoz olgu sayısı 100'e ulaşmıştır. Bunların büyük çoğunluğu (> %80) ise ABD'de ortaya çıkan olgulardır. Kaydedilen olguların %2'si 2 yaş ve altı olgular iken, 7 haftalıktan 77 yaşına kadar geniş bir yelpazedeki yaş grubunun bu hastalıktan etkilendiği görülmüştür. Erkeklerin kadınlardan daha fazla enfekte olduğu dikkati çekmiş, ancak histoplazmoz açısından özel risk taşıyan bir meslek grubu belirlenmemiştir. Lokalize cilt, oronazofaringeal kavite ya da intestinal ülserasyonlu olguların görülmesi, etkenin giriş yoluna ilişkin ipuçları vermiştir. *Histoplasma* kültürleri ile beslenen köpek yavrularında histoplazmozun deneysel olarak oluşturulabilmesi, enfeksiyonun intestinal yoldan bulaşabileceğine ilişkin kanaati desteklemektedir. DeMonbreun (1939) doğal olarak gelişen bir köpek histoplazmoz olgusunu rapor ettikten sonra, köpeklerin rezervuar olarak görev yapabileceklerini ileri sürmüştür<sup>1</sup>. Sonraki yıllarda devam eden gözlemler köpeklerin histoplazmoza en yakın hayvanlardan biri olduklarını ortaya koymuştur.

Histoplazmozun primer olarak inhalasyon yolu ile de gelişebileceği düşüncesi, VUMC'deki araştırmacıların özellikle pulmoner kalsifikasyon etyolojisine yönelik çalışmalarıyla pekişmiştir<sup>14,15</sup>. Goodwin ve arkadaşları<sup>15,16</sup>, kalsifiye mediastinal granülomlarda maya hücrelerinin görülebilmesine rağmen kültürde etkenin üretilmediğine dikkat çekmişlerdir. Ayrıca, immünsüpresif hastalardaki progresif disemine histoplazmoz (PDH)'un endemik bölgelerde ekzojen enfeksiyonlara daha çok maruz kalma sonucunda geliştiğini fark etmişlerdir. Bu ve benzeri bulgulardan yola çıkan araştırmacılar, PDH'nin reaktivasyondan ziyade reenfeksiyon sonrasında ortaya çıktığını bildirmişlerdir<sup>15,16</sup>.

VÜ çocuk hastanesinden Butler ve arkadaşları<sup>17</sup> 1968-1988 yılları arasındaki 20 yıllık dönemde takip ettikleri 35 histoplazmozlu çocuk olguyu rapor etmişlerdir. Kültür, histopatolojik inceleme ya da serolojik tetkiklerle tanısı konulan bu olgulardan 29 (%83)'ü pulmoner/mediastinal enfeksiyon, 5 (%14)'ü disemine histoplazmoz, 1 (%3)'ü ise primer cilt histoplazmozlu olgulardır. En sık karşılaşılan semptomlar ateş (%74), öksürük (%57) ve göğüs ağrısı (%43), en sık saptanan fizik muayene bulgusu ise "wheezing" (%54) olmuştur. Hastaların %91'inin akciğer grafilerinde anormal bulgular görülmüş, %74 olguda adenopati, %56 olguda ise parankim infiltrasyonları belirlenmiştir. Histoplazmozun çocuk olgularda yetişkinlerden farklı seyrettiği, baş ağrısı (sırasıyla; %92 ve %11), gastrointestinal semptomlar (sırasıyla; %30 ve %9) ve kilo kaybının (sırasıyla; %44-65 ve %9) çocuklarda çok daha az oranda ortaya çıktığı dikkati çekmiştir. Yetişkinlerde sadece şiddetli tablolarda karşılaşılan yüksek ateş (> 40.5°C) ise, çocuklarda daha sık görülmekte ve daha uzun sürmektedir. Araştırmacılar sonuç olarak endemik bölgelerde yaşayan çocuklarda persistan ateş, öksürük ve/veya "wheezing" ve mediastinal adenopatinin saptanması halinde ayırıcı tanıda histoplazmozun mutlaka göz önüne alınması gerektiğini vurgulamışlardır<sup>17</sup>.

## HİSTOPLAZMOZUN DÜNYADAKİ ÖYKÜSÜ

Günümüzde histoplazmoz, Antarktika kıtası hariç tüm dünyada görülmektedir<sup>13,18,19</sup>. Olguların yaygın olarak bildirildiği 60'tan fazla ülke arasında sosyoekonomik düzeyi çok düşük olan bölgelerin yanında yüksek olan bölgeler de mevcuttur. Kuzey, orta ve güney



Amerika kıtası ile birlikte Afrika ve Avustralya, histoplazmoz açısından belli başlı endemik bölgeleri oluşturmaktadır. Endonezya, Tayland, Singapur, Vietnam, Japonya gibi Güneydoğu Asya ülkeleri de histoplazmozun sıkça rapor edildiği ülkeler arasındadır. Hindistan, Bangladeş ve Myanmar (önceki adı ile Burma) ise olası yüksek endemik bölgeler olarak ifade edilebilir. Avrupa yakın zamana kadar histoplazmozun görülmediği bir bölge olarak bilinmekte ve histoplazmoz Avrupa sınırları dışında görülen bir hastalık (Exo-European Disease) olarak tarif edilmekte iken, bunun artık doğru olmadığını gösteren pek çok kanıt vardır. Avrupa'da histoplazmoz epidemiyolojisini ortaya koymak üzere "Avrupa Tıbbi Mikoloji Konfederasyonu" tarafından 1997 yılında kurulan çalışma grubunun yaptığı araştırmada, Ocak 1995-Aralık 1999 tarihleri arasında gerek retrospektif gerekse prospektif veriler toplanmış ve bu 5 yıllık dönemde toplam 128 histoplazmoz olgusu saptanmıştır<sup>19</sup>. Bunlardan 62'si disemine histoplazmoz, 39'u akut pulmoner enfeksiyon, 8'i kronik pulmoner histoplazmoz ve 2'si lokalize histoplazmoz olgusudur. On yedi olgunun tanısı ise, akciğer kanserine sekonder olarak rastlantısal şekilde konulmuştur. Bu olguların pek çoğunda endemik bölgelere seyahat ve mağaralarda dolaşma öyküsü mevcut iken; İtalya, Almanya ve Türkiye'ye ait olmak üzere 8 histoplazmoz olgusundan bu tip bir öykü alınmamıştır. Bu çalışmanın dikkati çeken bir diğer sonucu da, II. Dünya Savaşına katılmış ve bu esnada Myanmar gibi endemik yerlerde bulunmuş kişilerde enfeksiyonun başlangıç tarihinden 50 yıl sonra bile histoplazmozun reaktifte olabileceğinin görülmüş olmasıdır. Bu olgular arasında histoplazmozun karaciğer transplantasyonu ile geçtiği saptanmış olan bir olgu da söz konusudur<sup>20</sup>.

## HİSTOPLAZMOZUN ÜLKEMİZDEKİ ÖYKÜSÜ

Türkiye'de temel ve klinik mikrobiyoloji alanında büyük katkıları olan Dr. Ekrem Kadri Unat 1948 yılında, Bethesda'daki "National Institutes of Health"de Mikrobiyoloji Enstitüsünün Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü Viroloji Laboratuvarında çalışmaktayken bir üst katta mikoloji laboratuvarı bulunan Dr. Emmons'u tanımak ve mantar kültürlerini incelemek fırsatını bulmuştur. Emmons, 1949 yılında *H.capsulatum*'u topraktan ilk kez izole eden ve hastalığın epidemiyolojisinin aydınlanmasında büyük katkısı olan bir araştırmacıdır<sup>21</sup>. Bu araştırmacı ayrıca mantarı kokarca ve yarasalardan izole etmiş ve hayvanlarda sessiz enfeksiyon olabildiğini göstermiştir. Bunun yanında Emmons ve arkadaşları<sup>22</sup> farklı türlerdeki 4664 hayvanı incelemiş ve köpeklerde %36.5, kedilerde ise %18 oranında enfeksiyon saptamışlardır.

Unat yaklaşık 50 yıl önce (1956) sunduğu bir bildiriye, *H.capsulatum* açısından toprakla ilgili faktörleri tanımlamış ve endemik bölgelerin sıcak, rutubetli ve yıllık yağış miktarının bol olduğu bölgeler olduğunu belirtmiştir. Aynı bildiriye, *H.capsulatum*'un çoğalabilmesi için asidik, kolay kurumayan, suyu iyi tutan ve geçirgenliği az topraklara gereksinim duyduğu ve ayrıca bu toprakların organik atık içermesinin mantarın üremesini artırdığı vurgulanmıştır<sup>23</sup>.

Histoplazmozun dünyada en sık olarak saptandığı, endemik olduğu coğrafyalardan biri olan ve tarihsel süreç içerisinde histoplazmozun anlaşılması açısından en fazla katkıyı yapan VÜ'nün yer aldığı Tennessee eyaleti ve çevresi ile ülkemiz pek çok benzerlik gös-



termektedir. Hemen hemen aynı enlemlerde (36°-42° kuzey enlemleri) bulunan ülkemizin tropikal iklim özelliği gösteren, önemli topraklara sahip ve özellikle akarsuların seyrettiği vadi yatakları çevresinde *H.capsulatum* etkeninin bulunma ihtimali yüksektir. Nitekim Yücel ve Kantarcıoğlu<sup>24,25</sup>, 1998 yılında Manisa yakınlarındaki antik Sardes kenti nekropolüne (MÖ IV. yüzyıl) ait bir tümülüste *H.capsulatum*'un varlığını saptamışlar ve kültürde üretmişlerdir.

Bu bulgudan yaklaşık 35 yıl kadar önce Dr. H. Ekman'ın girişimleri ile Yozgat çevresinden 31 farklı noktadan alınan toprak örnekleri *H.capsulatum* açısından araştırılmak üzere yurt dışındaki bir referans merkezine gönderilmiş, ancak bunlardan hiçbirinde pozitiflik saptanamamıştır. Bu durumun, örneklerin alındığı bölgelerin, mantarın bulunma şansının düşük olduğu bölgeler olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Zira *H.capsulatum* kuş veya kanatlıların yaşadığı doğal ortamlarda yaygın olarak bulunurken, araziler, yollar ve koyun barınakları gibi bölgelerde rastlanma oranı düşüktür.

Türkiye'de ilk histoplazmoz tanısı, 1943 yılında Dr. Tefvik Sağlam tarafından Rizeli bir hastaya postmortem olarak histopatolojik bulgular ile konulmuştur<sup>26</sup>. İkinci olgu ise, beş yıl sonra Dr. Kamile Mutlu tarafından histopatolojik olarak Ankara'da teşhis edilmiş olan 38 yaşındaki Yozgatlı bir olgudur<sup>27</sup>. Veteriner hekim Reşat S. Akün tarafından 1949 yılında rutin bir otopsi işlemi esnasında tesadüfi olarak tanımlanan ilk hayvan (kedi) olgusu ise, dünyada da ilk kez teşhis edilen kedi histoplazmoz olgusu olması nedeniyle önem taşımaktadır<sup>28</sup>. Bronkopnömoni nedeniyle ölen kedinin otopsisinde gastrit, kataral enterit, disemine karaciğer fokal nekrozları, splenomegali ve tüm akciğer loblarında miliyer tüberküloz benzeri granülomlar, akciğerde hiperemi, ödem ve mediastinal lenfadenopati dikkati çekmiştir.

Vidinel 1989 yılında, histoplazmin cilt testi ile yaptığı bir epidemiyolojik çalışmada Ankara'da %11, Bodrumda %9.1 ve Adana'da %0.3'lük pozitiflik saptadığını rapor etmiştir<sup>29</sup>. Bu önemli verilere rağmen Türkiye halen rapor edilmiş olan histoplazmoz olgu sayısı yok denecek kadar azdır. Arab ve arkadaşları<sup>30</sup> 1995 yılında 53 yaşında bir erkek olgu rapor etmişlerdir. Malatya'da yaşamakta olan ve çiftçilikle uğraşan bu hastanın yakınmaları prodüktif öksürük, halsizlik, dispne, kilo kaybı ve ateştir. Hastanın fizik muayenesinde kaba raller ve bilateral ekspiratuar "wheezing", çomak parmak ve hafif hepatomegali saptanmış; daha önceden BCG aşısı uygulandığı öğrenilen olgunun PPD'si 18 mm olarak ölçülmüştür. Akciğer grafisinde diyafram konturları düzensiz, bilateral hilusta genişleme, sağ akciğer alt zonda, sol akciğer orta ve alt zonlarda heterojen dansitelerin belirginleşmiş olduğu ve yaygın, düzensiz bilateral parankim kalsifikasyonları dikkat çekmiştir. Bilgisayarlı tomografi özellikle posterobazal ve lateral segmentlerde kistik ve kaviter lezyonlar olmak üzere parankim fibrozis ve kalsifikasyonlarını ortaya koymuştur. Balgam yayma ve kültürleri *Mycobacterium tuberculosis* açısından negatif olan hasta, ampirik olarak uygulanan antitüberküloz ilaç tedavisine de yanıt vermemiştir. Bu bulgulardan sonra fungal enfeksiyon şüphesiyle hastanın Sabouraud besiyerine alınan iki adet balgam örneğinin kültürlerinde (25°C'de 9. gün) kahverengi küf kolonileri saptanmış ve bu kolonilerin incelenmesiyle *H.capsulatum*'un karakteristik klamidosporeleri teş-

his edilmiştir. 37°C'de inkübe edilen diğer balgam kültüründe ise ıslak, mat görünümlü ve yapışkan karakterli maya kolonileri mikroskopik inceleme ile ortaya konmuştur. Böylece kronik kaviter histoplazmoz teşhisi konulan olguya ketokonazol tedavisi uygulanmış, 3 ay sonraki kontrollerde hastanın radyolojik, mikrobiyolojik ve klinik olarak iyileştiği gözlenmiştir<sup>30</sup>.

Yılmaz ve arkadaşları<sup>31</sup> ise, 1995 yılında hiperimmünglobulin IgM sendromlu 4 yaşındaki bir çocukta saptadıkları ve başka bir merkezde cilt tüberkülozu olarak teşhis edilen histoplazmoz olgusunu rapor etmişlerdir. Bu olguda, baskılanmış hücrel immünite nedeniyle tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar söz konusu olup, tedavi olarak intravenöz immünglobulin ve trimetoprim-sülfametoksazol uygulanmaktadır. Olgunun yüz bölgesini etkilemiş olan ilerleyici lezyon, yaklaşık 10 cm çapındadır ve çevre dokulara infiltre olan düzensiz sınırlı ülser şeklindedir. Hipertrofik tonsiller ve servikal lenfadenopatinin de eşlik ettiği bu olgunun akciğer grafisinde, bilateral infiltrasyon ve bronşektazi dikkati çekmiştir. Lezyon bölgesinden alınan cilt biyopsisinin histopatolojik incelemesinde, fokal küçük apseler, ülserasyon, granümatöz reaksiyon ve intraselüler maya hücreleri saptanmıştır. Bunun üzerine cilt histoplazmozunu düşünülerek ketokonazol başlanmış ve lezyonun 1 ay içinde atrofik skar bırakarak iyileştiği görülmüştür. Bu olguda bulaşın nasıl olduğu kesinlik kazanmamakla birlikte, ailesinin kırsal kesimde yaşadığı ve tarım alanlarında çalıştığı (Akdeniz-Güney Doğu Anadolu Bölgesi) kaydedilmiştir<sup>31</sup>.

Ülkemizde daha sonraki yıllarda histoplazmoz olgularının son derece düşük oranda saptanmasının nedenleri arasında; hastalığın %95'inin asemptomatik olarak geçirilmesi, biyopsilerin sınırlı oranda yapılması, postmortem tanısal bir çalışma olarak otopsi geleceğinin olmaması ve hemen hiçbir merkezde histoplazmozla özgü serolojik tetkiklerin rutin laboratuvar panellerinde bulunmaması sayılabilir. Türkiye AIDS prevalansı düşük olan bir ülke olmasına rağmen, organ transplantasyonu yapılan olgu sayısının giderek arttığı ve bazı sistemik hastalıklar ile ağır seyirli romatizmal hastalıkların tedavisinde immünsüpresif ve immünmodülatör ilaçların giderek yaygın şekilde kullanılmaya başladığı bir gerçektir. Bu hastalar diğer fungal hastalıklara karşı olduğu gibi histoplazmoz açısından da riskli hasta gruplarını oluşturmaktadır. Ayrıca histoplazmozun, tüberküloz ve sarkoidoza benzer bulgularla seyredebileceği ve/veya bu hastalıklar ile birlikte görülme olasılığı akıldan tutulmalı ve ayırıcı tanıda histoplazmoz mutlaka göz önüne alınmalıdır<sup>24,32</sup>.

## HİSTOPLAZMOZUN TANISI

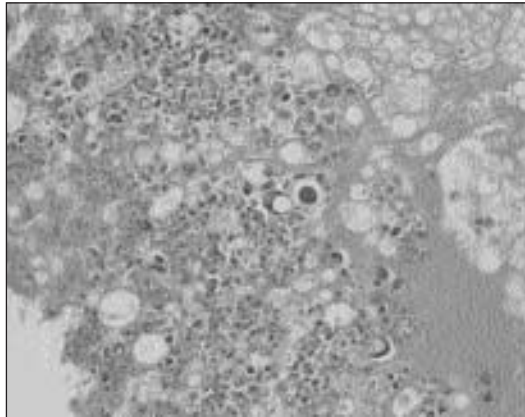
Histoplazmozun tanısında, histoloji, kültür, antikor saptama testleri (immündefüzyon, kompleman birleşmesi, Western Blot), cilt testleri ve pulmoner görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır<sup>33</sup>. Genel olarak akut pulmoner enfeksiyonu olan olgularda antikor testleri en iyi sonucu verirken, disemine enfeksiyonu olan olgularda, muhtemelen antikor üretiminin bozulması nedeniyle antijen saptama yöntemleri, histolojik inceleme ve fungal kültürlerin daha iyi sonuç verdiği ifade edilmektedir<sup>13,33</sup>. Son yıllarda ise doku örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile etkene özgül nükleik asit tespiti sıklıkla tercih edilmeye başlanmıştır<sup>34</sup>. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada, idrar örneğine uygu-

lanan PCR yönteminin üriner antijen testine göre daha düşük duyarlılıkta olduğu belirtilmektedir<sup>35</sup>.

Akut disemine histoplazmoz olgularındaki histopatolojik görüntü, kronik olgulardan ve soliter pulmoner nodüllerden (coin lesion) farklıdır (Resim 4). İlkinde mikroorganizmalar histiyosit ve retiküloendotelyal hücrelerde yerleşmiştir. Hücreler genişlemiş olmakla birlikte beraberinde inflamasyon kanıtı yoktur. Hücre içinde tomurcuklanan *H.capsulatum* maya formları yaklaşık olarak 3 µm çapındadır ve *Leishmania*'yı andırır, ancak kinetoplastları yoktur<sup>33</sup>. Ayrıca *Leishmania*'lar fungal etkenler için kullanılan boyalarla boyanmaz. Eski histoplazmoz lezyonları, tam teşekkül etmiş granülomları ve ortada yer alan kazeifikasyonla birlikte tüberkülozu da andırırlar. Soliter pulmoner nodüller iyi organize olmaları ve genellikle etraflarını çevreleyen kalsifikasyon halkaları nedeniyle akciğer grafilerinde görünebilir hale gelir. Bu nodüler lezyonlar içerisindeki fungal etkenler genellikle ölüdür. *H.capsulatum* bu lezyonların ortasında bulunur (Resim 4).

## SONUÇ

Türkiye, mağaralarda bulunan kuş ve yarasa gübreleri açısından zengin bir ülkedir. Bu tür gübrelerin, tarım alanlarında verimi artırmak açısından oldukça etkili ve faydalı sonuçlar verdiğinin anlaşılması nedeniyle giderek daha yoğun olarak kullanılacağı tahmin edilmektedir. Bu durum da, ülkemizde histoplazmozun daha sık olarak karşımıza çıkacağını vurgulamaktadır. Dolayısıyla, bir taraftan ülkemizin değişik bölgelerinde çevresel ortamda ve toprakta *H.capsulatum*'un varlığı araştırılırken, diğer taraftan da klinisyenlerin ön tanılarında histoplazmoza da yer vermeleri, bu hastalığın fark edilme ve tanımlanabilme olasılığını artıracaktır. Bu yazıyı, hazırlanması esnasında kendisi ile kişisel görüşme planladığımız ancak daha önceden vefat ettiğini öğrendiğimiz ve histoplazmozun klinik seyrinin anlaşılması açısından çok önemli katkıları olan Dr. Robert A. Goodwin'in bir sözü ile bitirmek uygun olabilir: "Histoplazmoz tanısı onu düşünmekle başlar".



**Resim 4.** Histoplazmozda histopatolojik görüntü (Kaminski's Digital Image Library of Medical Mycology Collection; Dr. David Ellis'in izni ile).

## TEŞEKKÜR

Vanderbilt Üniversitesi Tıp Fakültesi (Tennessee/ABD) Eskind Biyomedikal Kütüphanesi, Tarihi Koleksiyonlar Bölümü görevlilerine gösterdikleri kolaylıklar için; aynı merkezden Prof. Dr. Robert Collins'e makalenin hazırlanmasında kişisel görüşme ile katkıda bulunduğu ve histoplazmoz ile ilgili arşivini kullanma izni verdiği için; Doç. Dr. David Ellis'e (North Adelaide/Avustralya) Kaminski Medikal Mikoloji Koleksiyonuna ait şekil ve resimleri kullanma izni verdiği için; Prof. Dr. Beyza Ener'e (Uludağ Üniversitesi, Tıbbi Mikoloji Bilim Dalı) Avrupa Mikoloji Konfederasyonunun Avrupa'da histoplazmoz varlığına ilişkin çalışma raporunu paylaştığı için ve meslektaşım Dr. Ahmet Karakaş'a yukarıda adı geçen merkeze bizzat gelmek suretiyle gerçekleştirdiği makalenin hazırlanmasındaki değerli katkılarından dolayı teşekkür ederim.

## KAYNAKLAR

- Jelliffe DB. Histoplasmosis of Darling. J Trop Med Hyg 1949; 52: 177-82.
- Darling ST. The morphology of the parasite (*Histoplasma capsulatum*) and the lesions of histoplasmosis, a fatal disease of tropical America. J Exp Med 1909; 11: 515.
- Emmons CW. Histoplasmosis. Public Health Rep 1957; 72: 981-8.
- Ajello L. Occurrence of *Histoplasma capsulatum* and other human pathogenic molds in Panamanian soil. Am J Trop Med Hyg 1954; 3: 897-904.
- Zimmermann LE. A missing link in the history of histoplasmosis in Panama. US Armed Forces Med J 1954; 5: 1569-73.
- Grocott RG. A stain for fungi in tissue sections and smears using Gomori's methenamine-silver nitrate technic. Am J Clin Pathol 1955; 25: 975-9.
- Sell SH. Appreciation of histoplasmosis: the Vanderbilt story. South Med J 1989; 82: 238-42.
- Meleney HE. Histoplasmosis (reticulo-endothelial cytomycosis): a review with mention of 13 unpublished cases. Am J Trop Med 1940; 20: 603.
- DeMonbreun WA. The cultivation and cultural characteristics of Darlings *Histoplasma capsulatum*. Am J Trop Med 1934; 14: 93-125.
- Collins RD. Dr. William DeMonbreun: description of his contributions to our understanding of histoplasmosis and analysis of the significance of his work. Hum Pathol 2005; 36: 453-64.
- Peterson JC. Dr William DeMonbreun'a kişisel mektup. 26 Ağustos 1955. Vanderbilt Eskind Biomedikal Kütüphanesi, Tarihi Koleksiyonlar Bölümü.
- Furcolow MI, Schubert J, Tosh Fe, Doto II, Lynch HJ Jr. Serologic evidence of histoplasmosis in sanatoriums in the U.S. JAMA 1962; 180: 109-14.
- Deepe GS Jr. *Histoplasma capsulatum*. pp. 2718-33. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and Practices of Infectious Diseases. 2005, 5th ed. Churchill Livingstone, PA.
- Christie A. Histoplasmosis and pulmonary calcification. Ann N Y Acad Sci 1950; 50: 1283-98.
- Goodwin RA, Loyd JE, Des Prez RM. Histoplasmosis in normal hosts. Medicine (Baltimore) 1981; 60: 231-66.
- Goodwin RA Jr, Shapiro JL, Thurman GH, Thurman SS, Des Prez RM. Disseminated histoplasmosis: clinical and pathologic correlations. Medicine (Baltimore) 1980; 59: 1-33.
- Butler JC, Heller R, Wright PF. Histoplasmosis during childhood. South Med J 1994; 87: 476-80.
- Ajello L. Italian contributions to the history of general and medical mycology. Med Mycol 1998; 36 (Suppl 1): 1-11.
- Ashbee HR, Evans EG, Viviani MA, et al. Histoplasmosis. Histoplasmosis in Europe: report on an epidemiological survey from the European Confederation of Medical Mycology Working Group. Med Mycol 2008; 46: 57-65.

20. [http://www.miravistalabs.com/files/pdf/Histoplasmosis\\_Review\\_111907.pdf](http://www.miravistalabs.com/files/pdf/Histoplasmosis_Review_111907.pdf)
21. Emmons CW. Histoplasmosis: Animal Reservoirs and Other Sources in Nature of Pathogenic Fungus, Histoplasma. Am J Public Health Nations Health 1950; 40: 436-40.
22. Emmons CW, Rowley DA, Olson BJ, et al. Histoplasmosis; proved occurrence of inapparent infection in dogs, cats and other animals. Am J Hyg 1955; 61: 40-4.
23. Unat EK. Histoplasmosis'in mikolojisi ve epidemiyolojisi hakkında. Tüberküloz 1957; 2: 14-27.
24. Yücel A, Kantarcioğlu S. Türkiye'de doğada varlığı kanıtlanan *Histoplasma capsulatum*: Önemi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Derg 2002; 33: 69-74.
25. Yucel A, Kantarcioğlu S. A detailed study on two *Histoplasma capsulatum* strain. 6th International Mycology Congress. 23-28 August 1998, Jerusalem, Israel. Conference Abstracts, 22.
26. Sağlam T. Histoplasmosis. Schwercz Med Wschr 1946; 76: 1153-6.
27. Mutlu K. Communication to the 10<sup>th</sup> International Medical Congress. 1949, Ankara.
28. Akun RS. Histoplasmosis in a cat. J Am Vet Assoc 1950; 117: 43-4.
29. Vidinel I. Akciğerlerin mantar hastalıkları, s: 173. Akciğer Hastalıkları. Ege Üniversitesi Basımevi İzmir, 1989.
30. Arab HC, Yılmaz H, Ucar AI, Yildirim E, Ozkul M. A chronic cavitary pulmonary histoplasmosis case from Turkey. J Trop Med Hyg 1995; 98: 190-1.
31. Yılmaz GG, Yılmaz E, Coşkun M, Karpuzoglu G, Gelen T, Yegin O. Cutaneous histoplasmosis in a child with hyper-IgM. Pediatr Dermatol 1995; 12: 235-8.
32. Badesha PS, Saklayan MG, Hillman N. Diffuse histoplasmosis in a patient with sarcoidosis. Postgrad Med J 1997; 73: 101-3.
33. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. Clin Microbiol Rev 2007; 20:115-32.
34. Maubon D, Simon S, Aznar C. Histoplasmosis diagnosis using a polymerase chain reaction method. Application on human samples in French Guiana, South America. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 58: 441-4.
35. Tang YW, Li H, Durkin MM, et al. Urine polymerase chain reaction is not as sensitive as urine antigen for the diagnosis of disseminated histoplasmosis. Diagn Microbiol Infect Dis 2006; 54: 283-7.