

Histoplasmose blant reisende til Mellom-Amerika

Kan tusenårsmålene nås?

Tusenårsmålene fire og fem sier at innen 2015 skal barnedødeligheten reduseres med to tredeler og mødredødeligheten med tre firedeler i forhold til 1990. Ifølge *Human Development Report 2005* (1) ser det ut til at disse målene ikke kan nås. Målet for barnedødelighet innebærer en årlig reduksjon på 4,3 %, men for perioden 1990–2002 var reduksjonen langt mindre enn halvparten av dette. For mødredødelighet synes ikke situasjonen å være bedre, i alle fall ikke i Afrika sør for Sahara.

Hva er årsaken til denne langsomme fremgangen? Det har lenge vært en vanlig oppfatning at mange helseproblemer i fattige land kan løses gjennom spesielle «vertikale programmer». Slike programmer kan gi målbare resultater på enkeltområder etter forholdsvis kort tid, men har ofte vist seg ikke å være bærekraftige på lengre sikt. Flere av programmene for tusenårsmålene synes likevel å satse på slike prosjekter. Mangelfull koordinering og lite helhetstanking i internasjonale organisasjoner og giverland har ført til at helsetjenesten i mange fattige land etter hvert består av mange vertikale programmer som tapper den vanlige helsetjenesten for helsearbeidere og ressurser.

Organisasjoner og giverland må satse mer ressurser på å utvikle og kvalitetssikre et «horisontalt» helse-system. Dette er mer komplisert enn når innsatsen begrenses til et enkelt område. Giverne må akseptere at det kan ta lengre tid før effekten kan måles. I mange fattige land er helsetjenesten i forfall pga. mangel på langsiktig og forutsigbar støtte. Sammen med økende fattigdom er dette en hovedgrunn til at tusenårsmålene for barne- og mødre helse vanskelig kan nås.

Gunnar Kvåle

gunnar.kvale@cih.uib.no
Senter for internasjonal helse
Universitetet i Bergen

Litteratur

1. Human development report 2005. International cooperation at a crossroad. Aid, trade and security in an unequal world. New York: United Nations Development Programme, 2005.

Sammendrag

Bakgrunn. I april 2004 ble flere deltakere på en temareise til Mellom-Amerika syke med langvarig luftveisinfeksjon etter hjemkomst.

Materiale og metode. Vi sendte et spørreskjema per post til alle de 21 deltakerne for å kartlegge omfanget av utbruddet og mulige smitekilder. I tillegg ble deltakerne innkalt til en klinisk undersøkelse.

Resultater. 19 deltakere besvarte spørreskjemaet. Alle hadde besøkt grotter med flaggermus i El Salvador og Guatemala. I løpet av de siste dagene av reisen fikk 16 av de 19 (94 %) luftveissymptomer med varighet over tre uker. Diagnosen ble serologisk verifisert hos åtte av 14 (57 %) pasienter undersøkt med antistoffpåvisning. 11 pasienter ble behandlet med antibakterielle midler, og tre fikk soppbehandling. Kun én pasient ble hospitalisert.

Fortolkning. Hos personer med luftveissymptomer etter opphold i utlandet, særskilt etter besøk i grotter eller andre lukkede områder med liten luftsirkulasjon og ansamling av fugler eller flaggermus, bør histoplasmose vurderes som aktuell diagnose.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Karin Nygård

kany@fhi.no

Arne Brantsæter

Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

Siri Feruglio

Joan Ravn

Ullevål universitetssykehus

Leif Dotevall

Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Gunnar Hasle

Reiseklinikken, Oslo

Bjørn Myrvang

Ullevål universitetssykehus

Histoplasmose er en systemisk soppinfeksjon som kan gi sykdom av varierende alvorlighet. Infeksjonen starter vanligvis i lungene. Flere sopparter kan gi sykdom, viktigst er *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* som særlig finnes i Amerika og Asia, men er mer sjelden i Europa. Sykdommen forekommer ikke endemisk i Skandinavia, og bare sporadiske tilfeller etter reise i Nord- og Sør-Amerika er beskrevet (1). Reservoar for soppen er jordsmonn og dyr, spesielt fugler og flaggermus. Mennesker smittes ved inhalasjon av sporer som frigis fra jordsmonn forurenset av avføring fra dyr. Histoplasmose smitter ikke fra person til person. Infeksjon med *H. capsulatum* er ofte asymptomatisk hos friske mennesker, men utbrudd av sykdom er rapportert, og da særlig etter opphold i grotter med flaggermus (2, 3). Forholdene for soppvekst er gode slike steder, og det antas at eksponering for store mengder sopp sporer er nødvendig for at ellers friske mennesker skal bli syke. Hos personer med immunsvikt slik som AIDS, kan histoplasmose gi alvorlige sykdomsbilder (4).

Utbruddsvarsel

Smittevernvakta ved Folkehelseinstituttet fikk i april 2004 en henvendelse fra en lege ved et reisemedisinsk senter i Oslo om en pasient som var blitt syk etter å ha deltatt på en treukers gruppereise i Mellom-Amerika. Pasienten hadde feber og symptomer fra luftveiene og kunne fortelle at flere i reisefølget også hadde fått symptomer på luftveisinfeksjon med hoste og feber i løpet av

reisen eller etter hjemkomst. Pasienten var blitt undersøkt for ulike luftveispatogener (bl.a. legionella og mykoplasma), med negativt resultat. Legen var tidligere blitt oppringt fra infeksjonsklinikken ved Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. De hadde undersøkt en pasient som hadde deltatt på gruppereisen, og der histoplasmose ble vurdert som mulig diagnose. To dager senere mottok vi opplysninger om at denne pasienten hadde fått påvist høyt antistofftiter mot *H. capsulatum*, og dette ble etter noen dager verifisert med en positiv dyrking av denne soppen fra bronkialsekret tatt ved bronkoskopi.

Siden dette er en sykdom som svært sjelden diagnostiseres i Norge, og økt kunnskap er av betydning for reiserådgivning og diagnostikk, ønsket vi å nærmere kartlegge omfanget av utbruddet og mulige smitekilder. I tillegg var det viktig å informere deltakerne på gruppereisen om at de kunne være smittet, og deltakere på fremtidige reiser om den eventuelle smittefaren. Folkehelseinstituttet tok derfor initiativ til oppfølging og kartlegging av pasientene. Hjemmel for dette finnes i smittevernloven § 7-9, der det heter at instituttet skal gi bistand, råd, veiledning og informasjon til helsepersonell og befolkningen om smittsomme sykdommer og smittevern, herunder i forbindelse med oppklaring og kontroll av utbrudd av smittsom sykdom. Reisearrangøren ga en liste over deltakerne på turen. I forståelse med reisearrangøren ringte vi alle deltakerne umiddelbart etter at diagnosen ble stilt hos den første pasienten og ga dem generell informasjon om sykdommen og anbefalte tiltak hvis de skulle få symptomer.

Materiale og metode

Reisearrangøren ga en oversikt over sted og tid for ulike aktiviteter i løpet av reisen. Vi sendte et spørreskjema per post til alle deltakerne, med påfølgende purring per e-post. Vi spurte om deltakelse på ulike aktiviteter, symptomer, behandling og eventuelle bakenforliggende risikofaktorer

som kan ha disponert for sykdommen. Siden dette var en del av utbruddsetterforskningen og ikke et forskningsprosjekt, var det ikke nødvendig med godkjenning fra regional komité for medisinsk forskningsetikk.

18 av pasientene ble tilbudt undersøkelser ved Infeksjonsmedisinsk avdeling, Ullevål universitetssykehus. I påvente av laboratoriebekreftelse brukte vi en klinisk kasusdefinisjon for histoplasmose basert på beskrivelser av symptomer ved utbrudd i utlandet (3, 5) (ramme 1). I etterkant ble dette sammenstilt med resultater fra klinisk utredning ved Ullevål universitetssykehus og Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg.

Pasientene ved Ullevål universitetssykehus ble vurdert klinisk. Det ble tatt røntgenbilde av lungene på alle, og hos noen ble bildeutredningen supplert med CT av lungene. Det ble tatt orienterende blodprøver og sendt serum til undersøkelse ved Mikrobiologisk avdeling ved Rikshospitalet med tanke på antistoffer mot *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis/posadasii* og *H. capsulatum*. Undersøkelsene ble utført ca. seks og ni uker etter hjemkomst. Antistoff for histoplasmose ble undersøkt med immunodiffusjonstest (ID Fungal Antibody System, Immuno-Mycologics Inc., USA), en test som oppgis å ha sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 90 % og 94 % for pasienter med dyrkings- eller biopsiverifisert histoplasmose (6).

Resultater

Reisen varte i tre uker, og inkluderte besøk i tre land i Mellom-Amerika: El Salvador, Honduras og Guatemala. I løpet av oppholdet var det lagt inn besøk til flere steder av kulturell og historisk interesse: lokale markeder, ruiner, indianerlandsbyer, museer, templer og hellige grotter. Det var totalt 21 deltakere på gruppereisen: fem menn og 16 kvinner. Alle var 40–66 år, med unntak av ett barn på 12 år. Gjennomsnittsalderen var 53 år. Totalt 19 av deltakerne (90 %) besvarte skjemaet. Ingen av dem oppga at de led av alvorlige kroniske sykdommer, men to hadde astma og en tredje mild angina pectoris.

De fleste deltakerne deltok på alle fellesaktivitetene under turen. På spørsmål om hvor de selv trodde de var blitt smittet, nevnte flere besøk i grotter i El Salvador, der det hadde vært mye støv og mange flaggermus. Det ble også nevnt enkelte hotell der det hadde vært støvete og der det var observert mange fugler i bur.

Av de 19 som svarte på skjemaet, oppga 18 at de var blitt syke i løpet av turen, mens én ble syk dagen etter hjemkomst (fig 1). 16 av disse oppfylte kriteriene for sannsynlig histoplasmose i henhold til den kliniske kasusdefinisjonen. Av dem som oppfylte denne definisjonen, hadde 15 fortsatt symptomer ved tidspunkt for utfylling av spør-

Ramme 1

Klinisk kasusdefinisjon for sannsynlig tilfelle av histoplasmose i forbindelse med utbruddet blant gruppereisende

Deltatt i gruppereisen til Mellom-Amerika mars–april 2004

og

under reisen eller i løpet av to uker etter hjemkomst oppga å ha blitt syk med:

- langvarig hoste (> 14 dager)

eller

- hoste/pustebesvær og ett eller flere av følgende symptomer: feber, brystsmertesmerter, hodepine eller muskel- og leddsmerter.

reskjemaet ca. en måned etter hjemkomst. 11 var blitt behandlet med antibakterielle midler (doksycyklin, erytromycin, clarithromycin, azitromycin, ciprofloksacin), og tre hadde fått soppbehandling (itrakonazol). Åtte av de syke var blitt sykmeldt, men kun én av dem som svarte på spørreskjemaet, hadde vært innlagt i sykehus. Av de tre som ikke oppfylte kasusdefinisjonen, var én med på reisen kun de to siste ukene i Guatemala og den andre var det ene barnet som var med på turen. Den tredje var en person som oppga å ha hatt langvarig feber og ledd- og muskelverk, men ingen luftveissymptomer, og oppfylte dermed ikke den kliniske kasusdefinisjonen. Symptomer og behandling er beskrevet i tabell 1.

15 av deltakerne ble nærmere utredet ved Ullevål universitetssykehus og én ved Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg.

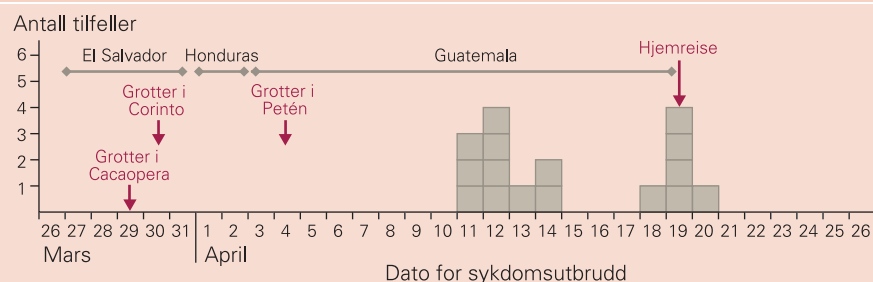
Det ble funnet mikrobiologisk holdepunkt for histoplasmose hos sju av 13 pasienter undersøkt med antistoffpåvisning ved Ullevål universitetssykehus ca. ni uker etter hjemkomst. Hos kun to av disse ble det påvist antistoff ca. tre uker tidligere, fire var negative mens én ikke var blitt undersøkt tidligere. Hos alle de norske pasientene var dyrkingsprøven negativ, men den var positiv hos den svenske pasienten som også hadde påvist antistoff. Denne pasienten var bronkoskoptert, slik at man fikk materiale til dyrking fra nedre luftveier, mens det på det tidspunktet ikke ble funnet indikasjon for å bronkoskopere de norske pasientene (med unntak av én, hvor man imidlertid ikke vurderte histoplasmose da undersøkelsen ble utført).

Det ble påvist antistoff mot Histoplasma hos sju av 11 pasienter som ut fra spørreskjemasvarene oppfylte den kliniske kasusdefinisjonen og som ble testet for antistoffrespons. Hos to som ikke oppfylte kasusdefinisjonen, ble det påvist antistoff mot Histoplasma hos den ene personen som hadde hatt langvarig feber og ledd- og muskelverk, men ikke rapporterte luftveissymptomer (fig 2).

! Hovedbudskap

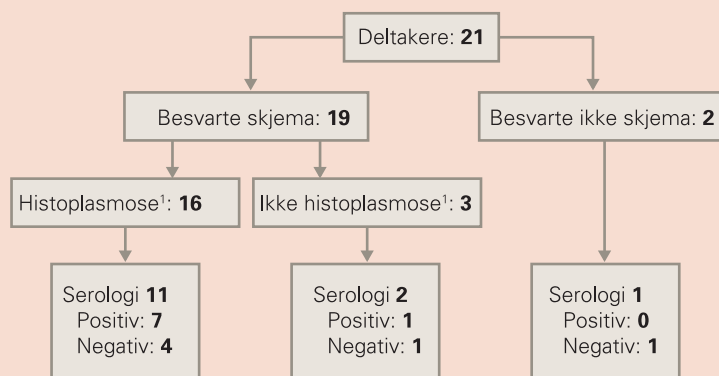
- Histoplasmose diagnostiseres sjelden i Norge
- Diagnosen er særlig aktuell å vurdere hos personer med luftveissymptomer etter opphold i utlandet, spesielt etter besøk i grotter eller andre lukkede områder med liten luftsirkulasjon og ansamling av fugler eller flaggermus
- Rådgivning rundt risiko for smitte bør gis ved reiser som inkluderer besøk i grotter i histoplasmoseendemiske områder, særlig de som vanligvis ikke besøkes av turister

Figur 1



Akutt histoplasmose blant norske og svenske reisende til Mellom-Amerika våren 2004 etter dato for sykdomsutbrudd

Figur 2



¹ I henhold til klinisk kase-definisjon

Flytskjema over besvarelser og undersøkelser av deltakere ved gruppereise til Mellom-Amerika 2004. Bare pasienter som ble undersøkt med minst én prøve tatt åtte uker etter hjemkomst eller senere, er inkludert

Tabell 1 Symptomer og behandling ved utbrudd av histoplasmose under og etter gruppereise til Mellom-Amerika 2004. Symptomer som er inkludert i den kliniske kase-definisjonen i kursiv

Symptomer og behandling	Syke ¹ (n = 16)		Friske ¹ (n = 3)	
	Ja	Totalt ²	Ja	Totalt
<i>Feber²</i>	11	11	1	3
<i>Hoste</i>	15	16	0	3
<i>Pustebesvær</i>	11	16	0	3
<i>Brystersmerter</i>	7	14	1	3
<i>Hodepine</i>	9	16	1	3
<i>Diaré/oppkast</i>	5	14	3	3
<i>Utslett</i>	4	15	0	3
<i>Ledd- og muskelsmerter</i>	4	12	1	3
<i>Slapp/trøtt</i>	15	16	3	3
<i>Lungebetennelse</i>	4	8	0	3
Symptomer ved intervju-tidspunkt ³	15	16	0	3
Kontaktet lege	15	16	1	3
Fikk behandling	13	16	0	3
Antibiotika	11	16	0	3
Soppmidler	3	16	0	3
Innlagt sykehus	1	16	0	3
Sykmeldt	8	15	0	3

¹ Fordelt på dem som oppfyller kriteriene i den kliniske kase-definisjonen (syke) og de som ikke oppfyller kriteriene (friske)

² En del har svart vet ikke på enkelte spørsmål og er ikke med i det totale antallet

³ Ca. 30 dager etter hjemkomst

Røntgen thorax viste typiske forandringer med bilaterale nodulære infiltrater hos 13 av 15 pasienter (fig 3).

Diskusjon

Histoplasmose er en sykdom som sjelden diagnostiseres i Norge, og dette er det første utbruddet som er beskrevet blant norske reisende.

De fleste som utsettes for smitte, blir ikke syke, men ved stor eksponering for sopp-sporene er det rapportert flere utbrudd med høy angrepsrate blant ellers friske personer. Sykdommen kan gi ulike sykdomsbilder (ramme 2) (7). Immunfriske mennesker får sjelden eller aldri de alvorligste sykdomsbildene. De symptomatiske tilfellene i dette utbruddet utviklet sykdom forenlig med akutt lungehistoplasmose, med unntak av én pasient som ble serologisk verifisert og som rapporterte feber og leddsmerter, men var uten luftveissymptomer. Mer alvorlige former ble ikke påvist. Inkubasjonsperioden er vanligvis 3–17 dager, men kan noen ganger være lenger. Spennet i inkubasjonstid gjør det vanskelig å bestemme hvilken av grottene som var smittekilde. Selv om vi ikke kan konkludere sikkert, anser vi det allikevel for mest sannsynlig at de reisende ble smittet i den siste grotten på turen, som sjelden blir besøkt av turister. Begrunnelsen for dette er: Det er sannsynlig at grotter som besøkes sjelden eller aldri, kan gi opphav til store bestander av fugler og dyr, og dermed vil store mengder ekskrementer legge forholdene godt til rette for vekst av Histoplasma. Man vil forvente at faren for oppvirling av støv som inneholder sporer, er særlig stor under slike forhold, både pga. fuglenes, dyrenes og menneskers aktivitet. Hvis en av de mer hyppig besøkte grottene var smittekilden, ville andre besøkende sannsynligvis rapportert sykdom tidligere. En beregnet inkubasjonstid på 7–16 dager passer godt med det som anses vanlig. Serokonvertering en stund etter hjemkomst taler for at smitten skjedde sent under oppholdet.

Påvisning av antistoff mot Histoplasma er den mest sensitive mikrobiologiske metoden for diagnostikk av akutt lungehistoplasmose (opptil 90–95%), til sammenlikning med antigenpåvisning (25–75%), mikroskopi (10%) og dyrking av luftveissekret (15%) (8). På røntgenbilde kan det ved akutt lungehistoplasmose påvises infiltrater, nodulære lesjoner og forstørrede lymfeknuter i lungehilus. Selv om dyrking er mindre sensitiv enn annen diagnostikk, bør dette likevel forsøkes, siden det gir det mest pålitelige svaret. Prøvene bør fortrinnsvis tas ved bronkoskopi, slik at man får materiale til dyrking fra nedre luftveier. Dersom dyrkingen er negativ, må diagnosen stilles ut fra en samlet vurdering av tilgjengelige opplysninger, dvs. anamnese, kliniske funn, røntgenfunn og serologi.

Ramme 2**Fakta om histoplasmose**

- Agens
Dimorf sopp; *Histoplasma capsulatum*
Trives best i nitrogenrikt jordsmonn
(ansamlingssteder for flaggermus
og fugler)
- Forekomst
Vanligst rapportert fra Nord-, Mellom-
og Sør-Amerika, men også utbredt
i Afrika, Asia og Australia. Relativt
sjelden i Europa
- Smittemåte
Inhalasjon av sporer
Smitter ikke fra person til person
- Inkubasjonstid
3–17 dager
- Klinikk
Fem sykdomsbilder (16):
 - Asymptomatisk infeksjon (vanlig)
 - Akutt lungehistoplasmose
 - Akutt disseminert histoplasmose
 - Kronisk disseminert histoplasmose
 - Kronisk lungehistoplasmose
 Ellers friske mennesker blir syke ved
høy infeksjonsdose
AIDS-pasienter og andre immunsvek-
kede er mer mottakelige og kan bli
alvorlig syke
- Diagnostikk
Agenspåvisning ved dyrking, mikro-
skopi eller antigenpåvisning
Serologi
Hudtester
- Behandling
Ikke nødvendig i de fleste tilfeller
Hos immunsvekkede eller personer
med alvorlig eller langvarig symptom-
bilde: systemisk soppbehandling
- Meldings- og varslingsplikt
Ikke meldingspliktig til MSIS bortsett
fra ved aidsdefinerende sykdom
Varslingsplikt ved omfattende eller
alvorlige utbrudd

I dette utbruddet ble det kun påvist anti-stoff hos tre av 13 undersøkte (23 %) etter seks uker, mens totalt åtte av 14 undersøkte (57 %) var seropositive ni uker etter hjemkomst. Forklaringen på dette kan være at sensitiviteten ved testen under de gitte forhold var reelt lav eller at kasusdefinisjonen har vært for sensitiv. Det siste anser vi som mindre sannsynlig, siden tidspunkt for sykdomsutbrudd og sykdomsbilde var likt både for dem som fikk og ikke fikk påvist anti-stoff. Lav sensitivitet ved antistofftesting kan skyldes egenskaper ved selve testen eller lav antistoffresponns hos de undersøkte. Selv om andre har påvist opp mot 90 % sensitivitet for den brukte immundiffusjons-

testen (6), er dette angitt for pasienter med sykdom som er verifisert med dyrking eller biopsi. Vi anser det sannsynlig at den lavere sensitiviteten i vårt materiale kan skyldes mildere sykdom hos våre pasienter. Det er kjent at antistoffpåvisning er positivt korrelert med grad av sykdom (9). En stor andel av pasientene serokonverterte først etter ni uker, og det er mulig at enda flere ville ha serokonvertert om testen var blitt utført senere. Ved akutt histoplasmose kan det ta lang tid før pasientene serokonverterer (8, 10) og diagnosen bør derfor ikke utelukkes ved negativ serologi i de første ukene av sykdomsforløpet. Man ville imidlertid normalt sett forvente serokonvertering før ni uker etter signifikant eksponering.

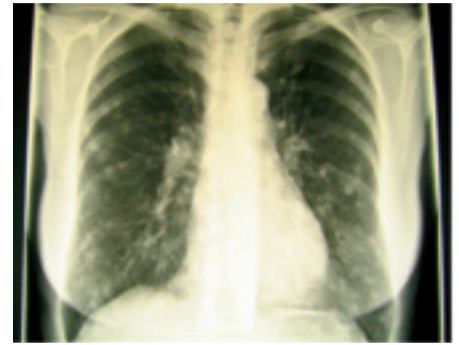
En av pasientene ble verifisert med en positiv dyrking av *H. capsulatum* fra bronkialsekret tatt med bronkoskopi. Siden *Histoplasma* anses som et høyrisikoagens i laboratoriemiljø, er det viktig at mistanken om histoplasmose skrives på rekvisisjonen ved innsending av prøver fra pasienter der denne diagnosen kan være aktuell.

Hos de fleste går akutt lungehistoplasmose over uten behandling, og soppbehandling anbefales kun ved alvorlig eller langvarig sykdom ut over fire uker (11). Intravenøst amfotericin B er forbeholdt de mest alvorlige sykdomstilfellene, mens itrakonazol peroralt anbefales til pasienter med mild eller moderat sykdom i mer enn fire uker. Av våre pasienter var det kun tre pasienter som fikk behandling med soppmiddel. Mange pasienter fikk imidlertid empirisk antibakteriell behandling, noe som illustrerer at diagnosen er vanskelig på klinisk grunnlag alene.

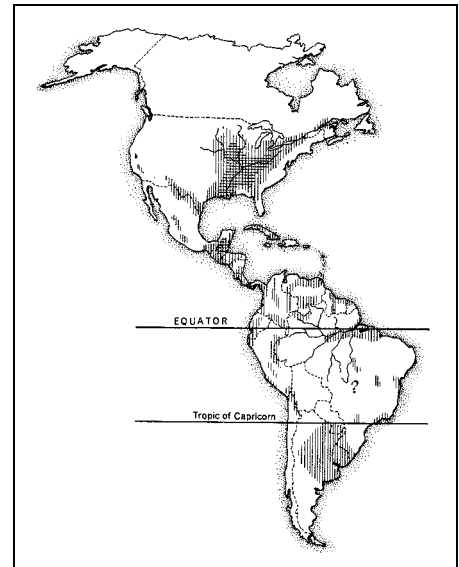
Differensialdiagnosene er mange, og inkluderer bl.a. legionellose, psittakose, coccidioidomykose, mykoplasmainfeksjon og virale luftveisinfeksjoner.

Utbrudd av histoplasmose er tidligere rapportert etter besøk i grotter med mye flaggermus (3, 12, 13). Tilfeller av histoplasmose er hyppigst rapportert fra sentrale og midtvestlige deler av USA, Mellom- og Sør-Amerika (fig 4) (14). Det er også rapportert sporadiske tilfeller fra enkelte områder i Sør- og Øst-Europa, deler av Afrika, Asia og Australia, men utbrudd der flere er blitt rapportert syke etter en enkel eksponering, er sjelden rapportert utenfor Amerika (15, 16).

I utbruddet vi her beskriver, hadde gruppen i løpet av inkubasjonsperioden for histoplasmose besøkt flere grotter i El Salvador og Guatemala hvor de kan være blitt eksponert for store mengder sporer. Opplevelsesreiser til eksotiske områder blir stadig mer populære, og det er viktig at reiserådgivningen følger opp med hensyn til dette. Spesielt utsatte grupper, bl.a. personer som er immunsupprimerte eller har kroniske sykdommer, gravide og eldre bør få informasjon, slik at de vet hvordan de kan unngå særlig smittefarlige situasjoner under reisen. Reisearrangører



Figur 3 Histoplasmose: Røntgen thorax hos en av pasientene 13 dager etter symptomstart



Figur 4 Histoplasmose: Utbredelsen i Nord-, Mellom- og Sør-Amerika. Skravering indikerer områder med høy forekomst. Gjengitt med tillatelse fra Elsevier (15)

må vurdere om besøk i grotter bør inngå som besøksmål for gruppereiser til histoplasmoseendemiske områder. Dette gjelder særlig hvis det er snakk om grotter som vanligvis ikke besøkes av turister. Hvis det anses nødvendig å besøke grotter der det foreligger særlig høy risiko for eksponering for histoplasmoseaerosol, bør det vurderes å bruke åndedrettsvern (P3-maske).

Henvvisning til spesialist i lungesykdommer eller infeksjonsmedisin anbefales for reisende som får langvarige eller alvorlige luftveissymptomer de første to til tre uker etter besøk i grotter med mye flaggermus eller andre områder med risiko for histoplasmose.

Vi takker Mikrobiologisk institutt ved Rikshospitalet for assistanse med den mikrobiologiske diagnostikken av pasientene.

Litteratur

1. Zettergren L, Larsson S, Olling S. Histoplasmosis – a review in connection to some imported cases. *Lækartidningen* 1991; 88: 3283–5.
2. Weinberg M, Weeks J, Lance-Parker S et al. Severe histoplasmosis in travelers to Nicaragua. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1322–5.
3. Ashford DA, Hajjeh RA, Kelley MF et al. Outbreak of histoplasmosis among cavers attending the National Speleological Society Annual Convention, Texas, 1994. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 899–903.
4. Wheat J. Endemic mycoses in aids – a clinical review. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 146–59.
5. Morgan J, Cano MV, Feikin DR et al. A large outbreak of histoplasmosis among American travelers associated with a hotel in Acapulco, Mexico, spring 2001. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69: 663–9.
6. Bauman DS, Smith CD. Comparison of immunodiffusion and complement fixation tests in the diagnosis of histoplasmosis. *J Clin Microbiol* 1976; 2: 77–80.
7. Joseph WL. Current diagnosis of histoplasmosis. *Trends Microbiol* 2003; 11: 488–94.
8. Davies SF. Serodiagnosis of histoplasmosis. *Semin Respir Infect* 1986; 1: 9–15.
9. 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: 680–5.
10. Wheat J, Sarosi G, McKinsey D et al. Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2000; 30: 688–95.
11. Buxton JA, Dawar M, Wheat LJ et al. Outbreak of histoplasmosis in a school party that visited a cave in Belize: role of antigen testing in diagnosis. *J Travel Med* 2002; 9: 48–50.
12. Lottenberg R, Waldman RH, Ajello L et al. Pulmonary histoplasmosis associated with exploration of a bat cave. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 156–61.
13. Panackal AA, Hajjeh RA, Cetron MS et al. Fungal infections among returning travelers. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1088–95.
14. Craven SA, Benatar SR. Histoplasmosis in the Cape Province. A report of the second known outbreak. *S Afr Med J* 1979; 55: 89–92.
15. Rippon JW. *Medical mycology: the pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes*. 3. utg. Philadelphia: WB Saunders, 1988: 385.
16. American Public Health Association. *Control of communicable diseases manual*. Washington: The Association, 2004.

*Manuskriptet ble mottatt 17.10. 2005
og godkjent 6.9. 2006. Medisinsk redaktør
Geir Jacobsen.*