

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i1.9476>

## Histoplasmosis: una micosis profunda con incontables manifestaciones

### *Histoplasmosis: A systemic mycosis with countless presentations.*

Juan Jacobo Del Valle Saavedra,<sup>1</sup> Sara Saldarriaga Santamaría,<sup>1</sup> Nora Cardona Castro,<sup>2</sup> María Isabel Mejía Posada,<sup>1</sup> María del Mar Serna Posada,<sup>1</sup> Susana Chiquito García<sup>1</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La histoplasmosis es la micosis sistémica endémica más común en América Latina. El agente causal es *Histoplasma capsulatum*, un hongo dimorfo que, tras ser inhalado como microconidia se convierte en levadura al ingresar al cuerpo humano. Se encuentra en la tierra, en detritos vegetales y puede aislarse del guano de murciélagos y algunas aves. Su prevalencia ha aumentado debido a la administración de medicamentos inmunosupresores y los casos crecientes del VIH. En huéspedes inmunocompetentes la infección puede ser asintomática y de alivio espontáneo. La manifestación más común es la infección pulmonar aguda. Sin embargo, los pacientes inmunosuprimidos o de edades extremas pueden tener gran variedad de manifestaciones clínicas y afectación extrapulmonar. Sus manifestaciones clínicas son diversas, encontrándose entre ellas la forma aguda, subaguda y crónica, con grados diversos de gravedad.

**CASOS CLÍNICOS:** Comunicamos dos casos clínicos, uno en un paciente inmunodeprimido con VIH que inició con una úlcera nasal y otro paciente inmunocompetente con lesiones orales; se discuten los principales puntos a tener en cuenta en esta enfermedad.

**CONCLUSIONES:** Insistimos en la importancia de tener presente esta enfermedad infecciosa incluso en pacientes inmunocompetentes, en quienes, a pesar de ser infrecuente, pueden aparecer lesiones mucocutáneas debidas a esta infección.

**PALABRAS CLAVE:** Histoplasmosis; micología; dermatología; *Histoplasma capsulatum*.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Histoplasmosis is the most common endemic systemic mycosis in Latin America. The causal agent is *Histoplasma capsulatum*, a dimorphic fungus, which after being inhaled as microconidia turns into yeast when entering the human body. It is found on land, in plant debris, and can be isolated from the guano of bats and some birds. Its prevalence has increased due to the use of immunosuppressive drugs and the increasing cases of HIV. In immunocompetent hosts, the infection may be asymptomatic and self-limited. The most common manifestation is acute pulmonary infection. However, immunosuppressed or extremely aged patients can have a wide variety of clinical presentations and extrapulmonary involvement. Its clinical manifestations are diverse, including acute, subacute, and chronic forms, with varying degrees of severity.

**CLINICAL CASES:** We present two clinical cases, one in an immunocompromised patient with HIV who debuted with a nasal ulcer and another immunocompetent patient with oral lesions; we discuss the main points to consider in this disease.

**CONCLUSIONS:** We emphasize the importance of having present this disease even in immunocompetent patients, in whom, despite being infrequent, mucocutaneous lesions may appear due to this infection.

**KEYWORDS:** Histoplasmosis; Mycology; Dermatology; *Histoplasma capsulatum*.

<sup>1</sup> Servicio de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Médica, MSc, PhD, Docente de la Universidad CES-Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Medellín, Colombia.

**Recibido:** octubre 2022

**Aceptado:** octubre 2022

#### Correspondencia

Juan Jacobo Del Valle Saavedra  
jacobodvs@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Del Valle-Saavedra JJ, Saldarriaga-Santamaría S, Cardona-Castro N, Mejía-Posada MI, Serna-Posada MM, Chiquito-García S. Histoplasmosis: una micosis profunda con incontables manifestaciones. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (1): 64-71.

## ANTECEDENTES

La histoplasmosis es la micosis sistémica endémica más común en América Latina. El agente causal es *Histoplasma capsulatum*, un hongo dimorfo que, tras ser inhalado como microconidia, se convierte en levadura al ingresar al cuerpo humano. Se encuentra en la tierra, en detritos vegetales y puede aislarse del guano de murciélagos y algunas aves.<sup>1</sup>

Su prevalencia ha aumentado debido a la administración de medicamentos inmunosupresores y al aumento creciente del VIH.<sup>2</sup> En huéspedes inmunocompetentes la infección puede ser asintomática y de alivio espontáneo. La manifestación más común es la infección pulmonar. Sin embargo, los pacientes inmunosuprimidos o de edades extremas pueden tener gran variedad de manifestaciones clínicas y afectación extrapulmonar.<sup>3</sup> Los pacientes con conteo de CD4 menor a 200/mm<sup>3</sup> tienen mayor riesgo de diseminación hematogena y pueden padecer histoplasmosis diseminada progresiva, en la que se ha descrito que hasta el 50% de los pacientes tienen afectación de la piel y el amplio espectro de manifestaciones cutáneas puede dificultar el diagnóstico de esta enfermedad.<sup>4,5</sup>

Mediante la comunicación de los siguientes casos clínicos y revisión de la bibliografía resaltamos el papel del dermatólogo y la biopsia cutánea como una herramienta clave, debido a su fácil acceso, en el diagnóstico de la histoplasmosis diseminada, no sólo en pacientes con VIH, sino también en pacientes inmunocompetentes quienes también pueden iniciar con lesiones mucocutáneas debidas a esta infección.<sup>6,7,8</sup>

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Paciente masculino de 37 años, con diagnóstico de VIH (CD4 19 y carga viral 115.768 copias/mL)

y mal apego a la terapia antirretroviral, quien al reiniciar el tratamiento de su enfermedad manifestó la aparición de una lesión dolorosa en la raíz nasal, de crecimiento progresivo con posterior ulceración. Además, aparecieron lesiones similares en la frente, el labio inferior, el cuello y los miembros inferiores.

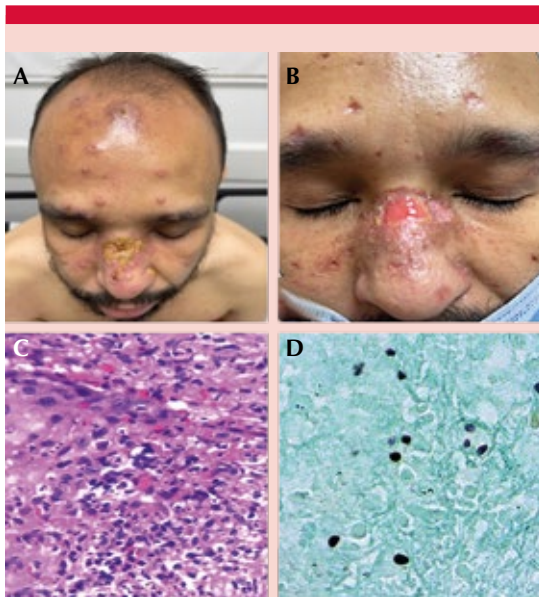
Al examen físico se observó una úlcera de bordes eritematosos con costra melicérica en su superficie, de 3 cm de diámetro localizada en la raíz nasal (**Figura 1A y B**), múltiples pápulas eritematosas, algunas con costra melicérica central, localizadas en la piel cabelluda, la frente, las mejillas, el labio inferior, el mentón, el cuello, el tórax y los dedos de los pies. Asimismo, tenía adenopatías no dolorosas en la región cervical anterior.

Se solicitó KOH de la lesión nasal que evidenció blastoconidias intracelulares compatibles con *Histoplasma capsulatum*, hallazgo que se confirmó también mediante biopsia de piel (**Figura 1C y D**) y de ganglio linfático. Adicionalmente, se obtuvo antigenuria positiva, lo que confirmó el diagnóstico. Recibió tratamiento con anfotericina B durante 14 días y posteriormente tratamiento ambulatorio con itraconazol en jarabe. La clínica de heridas realizó curaciones con evolución satisfactoria.

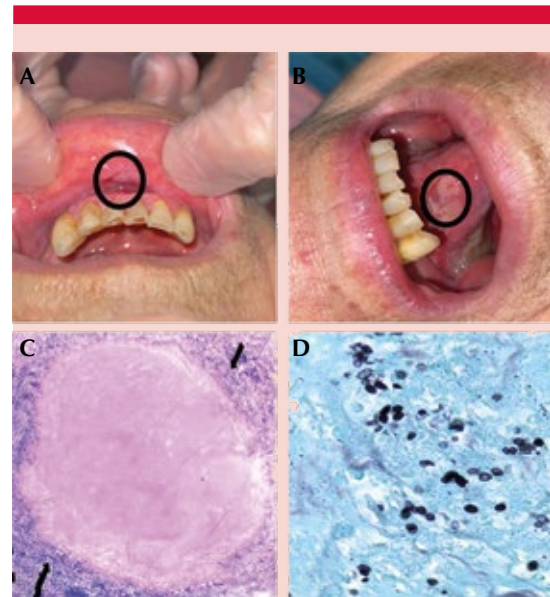
### Caso 2

Paciente femenina de 81 años, residente en zona urbana, con antecedente de extabaquismo pesado, quien consultó por padecer un cuadro de seis meses de evolución de lesiones orales dolorosas, recurrentes y persistentes que, incluso, limitaban la ingesta de alimentos.

Al examen físico se evidenciaron erosiones con fondo limpio, de bordes regulares, dolorosas al tacto, ubicadas en la mucosa del labio inferior, la mucosa yugal y una sutil en la región periodontal inferior, así como una úlcera con tejido



**Figura 1.** **A.** Úlcera de 3 cm de diámetro, bordes eritematosos con costra melicérica en su superficie, localizada en la raíz nasal y múltiples pápulas eritematosas, algunas con costra central, localizadas en la piel cabelluda, la frente, las mejillas, el labio inferior, el mentón, el cuello y el tórax. **B.** Evolución de lesiones posterior al inicio del tratamiento con cicatrices deprimidas e hiperpigmentación residual. **C.** Microfotografía de biopsia de piel frontal (HE 40X) que muestra granulomas supurativos y necrotizantes dérmicos. **D.** Tinción de plata metenamina 100X que evidencia numerosas levaduras compatibles con histoplasma.



**Figura 2.** **A.** Erosión de 1 cm de diámetro con fondo limpio y bordes definidos en la zona interior del labio inferior, asociada con erosiones sutiles periodontales en incisivos delanteros inferiores. **B.** Úlcera de 1 cm de diámetro, lobulada, con tejido de granulación en su fondo, ubicada en la región ventral de la lengua. **C.** HE 10X. Necrosis caseificante, área de necrosis eosinofílica, infiltrado granulomatoso en la periferia. **D.** 100X. Coloración de plata metenamina donde se observan levaduras de base única compartida en gemación.

granular en su fondo, en la región ventral de la lengua. **Figura 2A y B**

Se descartó enfermedad ampollosa y daño para-neoplásico asociado, se encontró en la biopsia de la mucosa oral un rico infiltrado inflamatorio inespecífico. Adicionalmente, tuvo un nódulo pulmonar, inicialmente visto por medio de una tomografía, cuya tinción para plata metenamina fue positiva para estructuras fúngicas tipo levaduras, algunas plegadas y colapsadas, lo que es compatible con histoplasma (**Figura 2C y D**).

También se encontró un antígeno urinario positivo para histoplasma, lo que confirmó su diagnóstico. Se inició tratamiento con itraconazol oral, con rápida respuesta de las lesiones orales y continuó igual manejo de forma ambulatoria.

## DISCUSIÓN

La histoplasmosis es una de las micosis endémicas más comunes y una de las principales infecciones oportunistas con las que cursan los pacientes con VIH. A pesar de que en la

mayoría de los pacientes inmunocompetentes se limita a la afección pulmonar, en algunos de ellos también puede manifestarse como histoplasmosis diseminada progresiva, como en los casos comunicados.<sup>4,9</sup> Las manifestaciones cutáneas inespecíficas y los múltiples diagnósticos diferenciales hacen que el diagnóstico de esta afección pueda ser todo un desafío para el clínico. A continuación se discutirán los casos clínicos y algunos puntos clave acerca de la histoplasmosis.

Es una micosis endémica de América con alta prevalencia en los valles de Ohio y Misisipi, así como en Latinoamérica. Igualmente, se han reportado casos en otras regiones del mundo. En estudios latinoamericanos se han reportado prevalencias del 5 al 50% y entre la población positiva para el VIH en Brasil los datos van del 10 al 40%, con variaciones según la región geográfica.<sup>10,11</sup>

Entre los factores de riesgo de adquirir la infección se describen el alcoholismo, el tabaquismo, la infección por VIH, malignidad hematológica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diálisis, edades extremas, tratamientos inmunosupresores como anti-TNF- $\alpha$  y se describen algunas ocupaciones que cursan con mayor riesgo, como granjeros, arqueólogos, geólogos y mineros.<sup>4</sup>

Respecto a los casos comunicados, ambos residían en Medellín, Colombia, la cual, por su situación geográfica tropical, se considera una zona endémica. Asimismo, ambos tenían diversos factores de riesgo de adquirir la infección. En el primer paciente, su inmunosupresión adquirida y en la segunda paciente su edad avanzada y el tabaquismo.

La severidad de la infección por *H. capsulatum* depende del estado inmunológico del paciente, el tamaño del inóculo y la virulencia de la cepa.<sup>4</sup> A pesar de encontrarse manifestaciones clínicas

diversas, es importante mencionar que las formas más severas y crónicas tienden a asociarse con la inmunosupresión; de igual manera, existen algunas particularidades clínicas respecto al estado inmunitario del huésped. Con los casos descritos buscamos resaltar las diferencias en la manifestación de la histoplasmosis en huéspedes inmunocompetentes y en huéspedes inmunosuprimidos, en los cuales este hongo se comporta como un oportunista.<sup>7,8,12,13</sup> **Cuadro 1**

La histoplasmosis tiene una gran gama de manifestaciones clínicas (**Cuadro 2**) y un amplio espectro de diagnósticos diferenciales.<sup>3,4,5</sup> La mayoría de individuos expuestos a *H. capsulatum* desarrollan un cuadro respiratorio subclínico y de alivio espontáneo.<sup>2</sup> No obstante, los pacientes en extremos etarios e inmunodeprimidos pueden padecer histoplasmosis pulmonar aguda, caracterizada por cuadro febril, tos e infiltrados difusos bilaterales y adenopatías mediastinales e hiliares en estudios radiográficos, cuadro que suele ser diagnosticado erróneamente como neumonía adquirida en la comunidad.<sup>14</sup>

Respecto a los pacientes inmunocompetentes, hasta el 95% de las infecciones permanecen de forma asintomática.<sup>6</sup> En pacientes con VIH se describe que sólo el 5% padecen formas pulmonares aisladas.<sup>15</sup>

Algunos individuos inmunocompetentes expuestos a un gran inóculo, pero más frecuentemente pacientes inmunodeprimidos por VIH, trasplantados, usuarios de medicamentos inmunosupresores o pacientes menores de un año o mayores de 50 años, pueden padecer histoplasmosis diseminada progresiva.<sup>16</sup> En esta enfermedad, los pacientes experimentan síntomas constitucionales y el daño pulmonar se evidencia por tos, disnea, síndrome de dificultad respiratoria y derrame pleural; los hallazgos radiológicos comprenden adenopatías mediastinales, granulomas calcificados y cavitaciones.<sup>3</sup> Asimismo, la histoplasmosis diseminada progre-

**Cuadro 1.** Comparación de histoplasmosis en pacientes inmunocompetentes versus inmunosuprimidos<sup>7,8,13,14</sup>

Características	Inmunosuprimidos	Inmunocompetentes
Cantidad de lesiones cutáneas	Múltiples	Escasas o ausentes
Alteraciones analíticas	Anemia y leucopenia frecuentes. Elevación de VSG	Elevación de VSG en el 50% de los casos
Evolución del cuadro clínico	El 90% padece histoplasmosis diseminada progresiva	Usualmente de alivio espontáneo
Aislamiento de <i>H. capsulatum</i>	Fácil	Difícil
Respuesta al itraconazol	Efectiva si se acompaña de antirretrovirales	Efectiva

siva se caracteriza por daño extrapulmonar como linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, alteraciones en el sistema nervioso central, síntomas gastrointestinales, diseminación a la médula ósea que se manifiesta con pancitopenia y lesiones cutáneas polimorfas.<sup>17</sup> Estas lesiones suelen ser inespecíficas, pueden variar desde pápulas a placas, úlceras orales, lesiones moluscoideas, acneiformes e incluso nódulos vegetantes. Se describe que en América Latina entre el 38 y el 85% de los pacientes con SIDA e histoplasmosis tienen manifestaciones cutáneas.<sup>9</sup>

Si bien ambos pacientes tenían afectación de la piel y las mucosas, áreas de estudio de la dermatología, no debe dejarse de lado que en estudios de extensión nos encontramos frente a histoplasmosis diseminada. En ambos casos, las lesiones cutáneas y mucosas fueron las características con las que iniciaron los pacientes; además, la paciente del caso 2 tenía un nódulo pulmonar con un examen microbiológico positivo para el hongo, que se evidenció inicialmente por medio de una tomografía de tórax.

El daño de la mucosa oral se ha descrito en un 25-40% de los casos de histoplasmosis diseminada progresiva.<sup>16</sup> En una serie de 61 pacientes inmunocompetentes con histoplasmosis, reportada por Kathuria y colaboradores, el 36% de los pacientes cursaron con daño de la mucosa oral.<sup>18</sup>

El caso clínico 2 coincide con los dos pacientes inmunocompetentes con histoplasmosis diseminada progresiva y daño en la mucosa oral reportados por Samaddar y colaboradores en India.<sup>19</sup>

A pesar de que algunos pacientes inmunocompetentes tienen cuadros subclínicos que no requieren tratamiento, éste debe iniciarse de forma pronta y oportuna en los pacientes con histoplasmosis diseminada progresiva, debido a su alta mortalidad. Previo al inicio, es fundamental determinar la severidad del cuadro con el que cursa el paciente y su estado inmunitario.<sup>20</sup>

Los pacientes con histoplasmosis diseminada progresiva deben recibir tratamiento durante al menos 12 meses, independientemente de la severidad del cuadro y de su estado inmunitario.<sup>20</sup> Es importante considerar la clasificación de la histoplasmosis diseminada progresiva; se describe enfermedad leve si el paciente tiene afectación de un órgano diferente al sistema nervioso central y síntomas leves. Se considera enfermedad moderada a grave cuando el paciente tiene daño extrapulmonar, inestabilidad hemodinámica, disfunción orgánica, pancitopenia e inmunosupresión severa. También es fundamental tener en cuenta la existencia o no de daño en el sistema nervioso

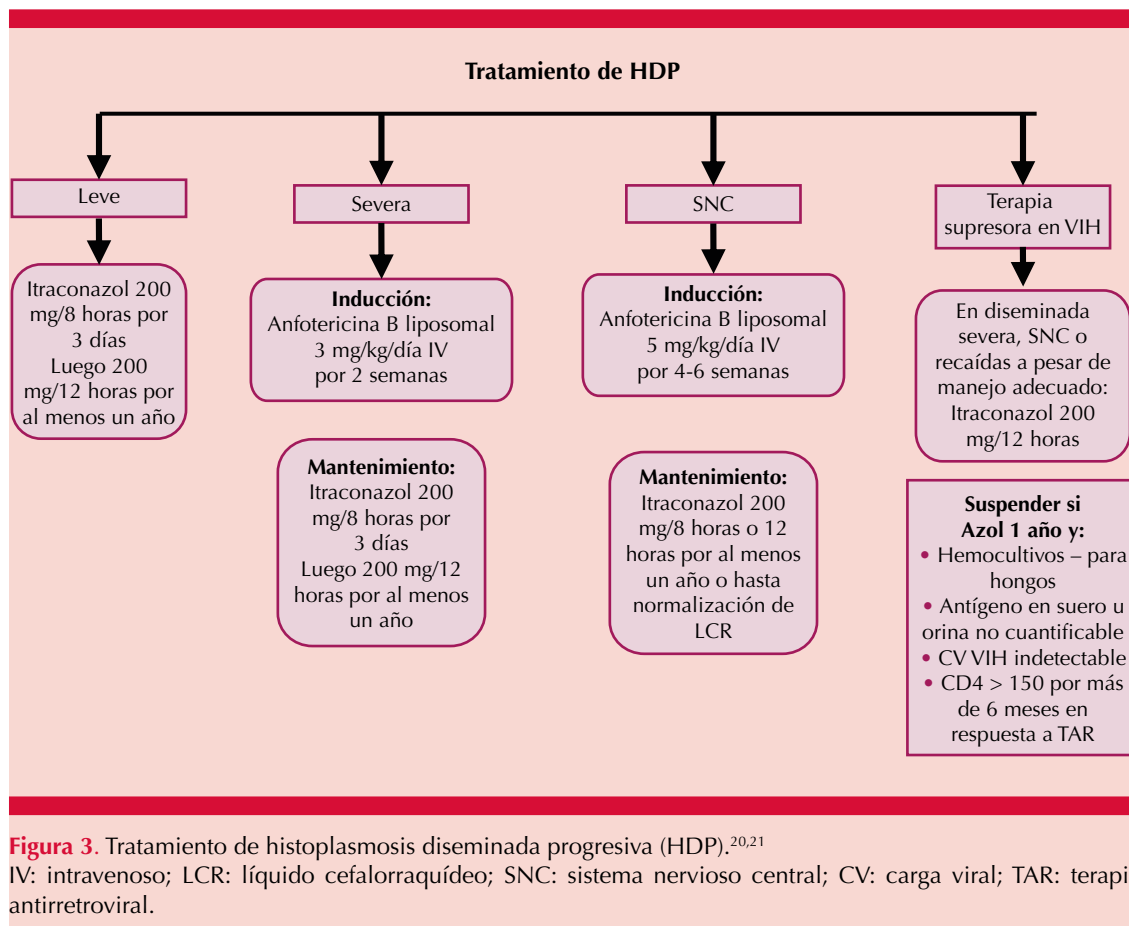
**Cuadro 2.** Espectro clínico de la infección por *H. capsulatum*<sup>3,4,5</sup>

Síntomas generales	Fiebre Diaforesis Fatiga Pérdida de peso Astenia Adinamia Anorexia
Sistema respiratorio	Histoplasmosis pulmonar aguda, subaguda o crónica Nódulos pulmonares Broncolitiasis Adenitis mediastinal Granuloma mediastinal Mediastinitis fibrosante
Sistema cardiovascular	Pericarditis Endocarditis Microangiopatía trombótica
Sistema retículo-endotelial	Linfadenopatías Hepatoesplenomegalia Afección de médula ósea manifestada con pancitopenia Trombocitopenia
Sistema gastrointestinal	Afección de colon e íleon con úlceras, estenosis, perforaciones Dolor abdominal Náuseas Vómito Diarrea
Glándulas suprarrenales	Trombosis Infarto Insuficiencia adrenal
Sistema nervioso central	Meningitis crónica Lesiones focales Encefalitis
Manifestaciones mucocutáneas	Lesiones localizadas/generalizadas Pápulas umbilicadas Nódulos Úlceras cutáneas y en la mucosa oral Vesículas Abscesos Placas queratósicas Eritema nodoso
Otras afecciones	Serositis Paniculitis Pancreatitis Osteomielitis Artritis séptica Prostatitis

central, ya que en caso de ocurrir se requiere una fase de inducción más prolongada. En la **Figura 3** se expone el algoritmo de manejo en pacientes con histoplasmosis diseminada progresiva.<sup>20,21</sup>

El paciente del primer caso, por tratarse de una histoplasmosis diseminada progresiva severa, recibió en el periodo de inducción anfotericina B e itraconazol como mantenimiento. En la paciente 2, a pesar de padecer una forma diseminada,





ésta era leve, por lo que se decidió iniciar con itraconazol. Ambos pacientes tuvieron respuesta satisfactoria y esperada a los antimicóticos.

## CONCLUSIONES

Los profesionales de la salud debemos estar familiarizados con las manifestaciones clínicas de la histoplasmosis, pues esta micosis endémica representa una amenaza para la salud pública y los pacientes que la padezcan requieren un diagnóstico y manejo oportuno. Su manifestación como imitadora y la afectación tanto en pacientes inmunosuprimidos como en inmunocompetentes, puede llegar a ser todo un reto y es importante tener un alto índice de sospecha,

considerando el aumento de su prevalencia incluso en zonas no endémicas.

## REFERENCIAS

1. Azar MM, Loyd JL, Relich RF, Wheat LJ, Hage CA. Current Concepts in the Epidemiology, diagnosis, and management of histoplasmosis syndromes. *Semin Respir Crit Care Med* 2020; 41 (1): 13-30. doi:10.1055/s-0039-1698429.
2. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30 (1): 207-227. doi:10.1016/j.idc.2015.10.009.
3. Rodríguez-Cerdeira C, Arenas R, Moreno-Coutiño G, Vázquez E, Fernández R, Chang P. Systemic fungal infections in patients with human immunodeficiency virus. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105 (1): 5-17. doi:10.1016/j.ad.2012.06.017.
4. Chang P, Rodas C. Skin lesions in histoplasmosis. *Clin Dermatol* 2012; 30 (6): 592-598. doi:10.1016/j.clindermatol.2012.01.004.

5. Hoyos Pulgarin JA, Alzate Piedrahita JA, Moreno Gómez GA, Sierra Palacio JF, Ordoñez KM, Arias Ramos D. Closing gaps in histoplasmosis: clinical characteristics and factors associated with probable/histoplasmosis in HIV/AIDS hospitalized patients, a retrospective cross-sectional study in two tertiary centers in Pereira, Colombia. *AIDS Res Ther* 2021; 18 (1): 51. doi:10.1186/s12981-021-00377-5.
6. Batista JM, Martins MAP, Bertollo CM. Primary cutaneous histoplasmosis difficult to treat in immunocompetent patient: case report and literature review. *Einstein Sao Paulo Braz* 2021; 19: eRC5488. doi:10.31744/einstein\_journal/2021RC5488.
7. Franklin AD, Larson L, Rauseo AM, Rutjanawech S, et al. A comparison of presentations and outcomes of histoplasmosis across patients with varying immune status. *Med Mycol* 2021: myaa112. doi:10.1093/mmy/myaa112.
8. Deodhar D, Frenzen F, Rupali P, David D, et al. Disseminated histoplasmosis: a comparative study of the clinical features and outcome among immunocompromised and immunocompetent patients. *Natl Med J India* 2013; 26 (4): 214-215.
9. Karimi K, Wheat LJ, Connolly P, Cloud G, et al. Differences in histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome in the United States and Brazil. *J Infect Dis* 2002; 186 (11): 1655-1660. doi:10.1086/345724.
10. Araúz AB, Papineni P. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2021; 35 (2): 471-491. doi:10.1016/j.idc.2021.03.011.
11. Uribe GV, Rueda ZV, Vélez LA, Aguirre DC, Gómez-Arias RD. Histoplasmosis en pacientes con sida. Un estudio de cohorte en Medellín, Colombia. *Infectio* 2011; 14 (2S).
12. Staffolani S, Buonfrate D, Angheben A, Gobbi F, et al. Acute histoplasmosis in immunocompetent travelers: a systematic review of literature. *BMC Infect Dis* 2018; 18 (1): 673. doi:10.1186/s12879-018-3476-z.
13. Adenis AA, Aznar C, Couppié P. Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: A Review of New Developments and Remaining Gaps. *Curr Trop Med Rep* 2014; 1: 119-128. doi:10.1007/s40475-014-0017-8.
14. Wheat LJ. Improvements in diagnosis of histoplasmosis. *Expert Opin Biol Ther* 2006; 6 (11): 1207-1221. doi:10.1517/14712598.6.11.1207.
15. Myint T, Leedy N, Villacorta Cari E, Wheat LJ. HIV-Associated Histoplasmosis: Current Perspectives. *HIV/AIDS Auckl NZ* 2020; 12: 113-125. doi:10.2147/HIV.S185631.
16. Muñante-Cárdenas JL, de Assis AF, Olate S, Lyrio MCN, de Moraes M. Treating oral histoplasmosis in an immunocompetent patient. *J Am Dent Assoc* 2009; 140 (11): 1373-1376. doi:10.14219/jada.archive.2009.0072.
17. Assi MA, Sandid MS, Baddour LM, Roberts GD, Walker RC. Systemic histoplasmosis: a 15-year retrospective institutional review of 111 patients. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86 (3): 162-169. doi:10.1097/md.0b013e3180679130.
18. Kathuria S, Capoor MR, Yadav S, Singh A, Ramesh V. Disseminated histoplasmosis in an apparently immunocompetent individual from north India: a case report and review. *Med Mycol* 2013; 51 (7): 774-778. doi:10.3109/13693786.2013.777166.
19. Samaddar A, Sharma A, Kumar A, Srivastava S, et al. Disseminated histoplasmosis in immunocompetent patients from an arid zone in Western India: A case series. *Med Mycol Case Rep* 2019; 25: 49-52. doi:10.1016/j.mmcr.2019.07.012.
20. Perez F, Caceres DH, Ford N, Ravasi G, et al. Summary of Guidelines for Managing Histoplasmosis among People Living with HIV. *J Fungi Basel Switz* 2021; 7 (2): 134. doi:10.3390/jof7020134.
21. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2007; 45 (7): 807-825. doi:10.1086/521259.