

Infecciones humanas por levaduras negras del género *Exophiala*

Pedro García-Martos¹, Adriana Márquez¹ y Josepa Gené²

¹Unidad de Micología, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz y ²Unitat de Microbiologia, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat Rovira i Virgili, Reus, España

Resumen

Se revisan los aspectos clínicos y de laboratorio de las infecciones causadas por especies del género *Exophiala*, atendiendo a su epidemiología, diagnóstico y tratamiento. *Exophiala* es un género de hifomicetos dematiáceos cuya taxonomía y nomenclatura está en constante revisión. Las especies de *Exophiala* están ampliamente distribuidas en la naturaleza y ocasionalmente pueden ocasionar infecciones en el hombre. En los últimos años parece haber aumentado su frecuencia como causa de infección humana, principalmente en pacientes inmunocomprometidos. Han sido asociadas a feohifomicosis, cromoblastomycosis, micetoma eumicótico e infección diseminada. Los procedimientos recomendados para el diagnóstico consisten en la detección de elementos fúngicos en tejido y crecimiento del organismo en cultivo. La identificación se fundamenta sobre todo en la observación microscópica de las características morfológicas y la conidiogénesis, junto con la evaluación de pruebas fisiológicas y la asimilación de nitrato y diversos carbohidratos. Los antifúngicos como la anfotericina B, itraconazol y voriconazol muestran actividad *in vitro* frente a la mayoría de especies de *Exophiala* de interés clínico. Las recomendaciones terapéuticas se deducen, principalmente, de la observación de casos aislados.

Palabras clave

Exophiala, Hongos dematiáceos, Infecciones fúngicas, Levaduras negras

Human infections by black yeasts of genus *Exophiala*

Summary

Clinical and laboratory aspects of the infections caused by *Exophiala* species are reviewed with regard to its epidemiology, diagnosis and treatment. *Exophiala* is a genus of dematiaceous hyphomycetes whose taxonomy and nomenclature undergo constant revision. *Exophiala* species are widely distributed in nature, and they are uncommon human pathogens. In recent years it appears to have increased its frequency as a cause of human infections, mainly in immunocompromised patients. They have been associated with phaeohyphomycosis, chromoblastomycosis, eumycotic mycetoma and disseminated infection. The procedures recommended for diagnosis consist of detection of fungal elements in tissue and growth of the organism in culture. Identification is mostly based upon microscopic observation of morphological characteristics and conidiogenesis, combined with the evaluation of physiological tests and nitrate and carbohydrate assimilations. Antifungal agents such as amphotericin B, itraconazole and voriconazole showed *in vitro* activity to most of the *Exophiala* species of clinical interest. The therapeutic recommendations are mainly deduced from the observation of single cases.

Key words

Exophiala, Dematiaceous fungi, Fungal infections, Black yeasts

El incremento de la incidencia de infecciones fúngicas durante las dos últimas décadas es un hecho evidente. La presencia de una amplia población de pacientes con inmunodeficiencias graves y la utilización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos cada vez más agresivos han contribuido decisivamente al aumento de las infecciones por hongos patógenos oportunistas, entre los que se incluyen diversos hongos dematiáceos.

Los hongos dematiáceos son un grupo heterogéneo de organismos polimórficos unificados por la presencia de melanina o pigmentos similares (dihidroxinaftaleno melanina) en la pared de las células vegetativas, conidias o en ambas, que da lugar a colonias de color negro oliváceo u oscuro [1]. Estos hongos saprofitos están ampliamente distribuidos en la naturaleza, particularmente en el suelo, madera y restos vegetales en descomposición. Pueden causar infecciones en humanos y la puerta de entrada al

Dirección para correspondencia:
Dr. Pedro García-Martos
Calle Ana de Viya, 13-2B
11009 Cádiz, España
Tel.: +34 956 285 455
E-mail: pedromartos@hotmail.com

Aceptado para publicación el 16 de Abril de 2002

©2002 Revista Iberoamericana de Micología
Apdo. 699, E-48080 Bilbao (Spain)
1130-1406/01/10.00 Euros

organismo suele ser a través de traumatismos ocasionados por astillas o espinas de material vegetal contaminado, aunque la vía pulmonar también es posible. La patología característica producida por estos hongos, además de otras como la cromoblastomycosis y el micetoma eumicótico, es la feohifomicosis, del griego *phaeo*, oscuro; ésta denominación engloba a un grupo heterogéneo de infecciones, causadas por más de 100 especies, que varían desde formas superficiales, cutáneas y subcutáneas, hasta formas sistémicas [2-6]. Aunque las infecciones por hongos dematiáceos son infrecuentes en el hombre, en los últimos años se ha observado un aumento de las mismas en pacientes inmunodeprimidos, lo que sugiere que tales hongos podrían ser considerados como patógenos emergentes en dicha población [3,7,8].

Las llamadas levaduras negras (*black yeasts*) son un grupo de hongos dematiáceos representado por géneros anamorfos tan conocidos como *Aureobasidium*, *Cladosporium*, *Exophiala*, *Rhinochadiella*, etc. El término *black yeasts* fue propuesto por Ulson en 1959 [9] y, aunque utilizado ampliamente en Micología, no fue hasta 1978 que Ajello lo definió como “hongos dematiáceos que, en ciertos estadios de su desarrollo, tienen forma unicelular multiplicándose mediante un proceso de gemación; las colonias en este estadio son cremosas con tonalidades negras” [10]. Actualmente, el concepto de *black yeasts* continúa siendo motivo de controversia, tanto en lo referente a la nomenclatura y la taxonomía de los organismos que forman parte de este grupo, como al espectro de infecciones que ocasionan. El género *Exophiala* es uno de los géneros más representativos dentro de las levaduras negras y ha sido implicado en un amplio número y variedad de infecciones humanas en distintos países [11].

Situación taxonómica y características del género *Exophiala*

La presencia de melanina o pigmentos similares en la pared de los elementos fúngicos, la capacidad de producción de células levaduriformes y la formación de colonias de color negro oliváceo u oscuro son propiedades compartidas por una amplia variedad de hongos. Unos pocos pertenecen al género anamorfo *Moniliella*, en la división *Basidiomycota*, y un grupo mucho más numeroso está incluido en la división *Ascomycota*, en el orden *Chaetothyriales*, familia *Herpotrichiellaceae*, que comprende los géneros anamorfos de *Cladophialophora*, *Exophiala*, *Fonsecaea*, *Phialophora*, *Ramichloridium*, *Rhinochadiella* y *Sarcinomyces*, y en el orden *Dothideales*, en la familia *Dothioraceae*, dentro de los géneros *Aureobasidium*, *Hormonema* y *Hortaea*, o en la familia *Mycosphaerellaceae*, en el género *Cladosporium* [12].

Exophiala se diferencia de otros géneros por su conidiogénesis predominantemente anelídica con zonas aneladas estrechas, de como máximo 1 mm de ancho. Las especies aceptadas son: *Exophiala bergeri* [13], *Exophiala castellanii* [14], *Exophiala dermatitidis* [15], conocida también como *Wangiella dermatitidis*, *Exophiala jeanselmei* [16], *Exophiala lecanii-corni* [13], *Exophiala moniliae* [15], *Exophiala pisciphila* [17], *Exophiala salmonis* [18] y *Exophiala spinifera* [16]. *Exophiala heteromorpha* se considera una variedad de *E. jeanselmei* [19], y *Exophiala mansonii* es sinónima de *E. castellanii* [20]. La mayoría de estas especies se reconocen por sus colonias levaduriformes, pequeñas al principio, lisas, húmedas, de color verde claro o beige, que con el tiempo aumentan de tamaño y se tornan de color marrón, oliváceo o negro, adquiriendo un aspecto seco (Figura 1), a veces aterciope-

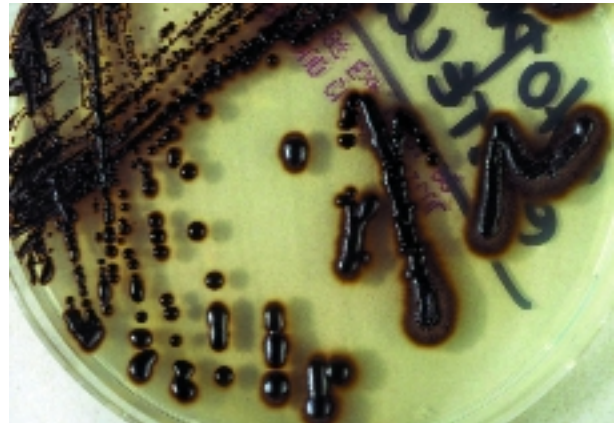


Figura 1. Colonias de *Exophiala castellanii* en agar glucosado de Sabouraud.

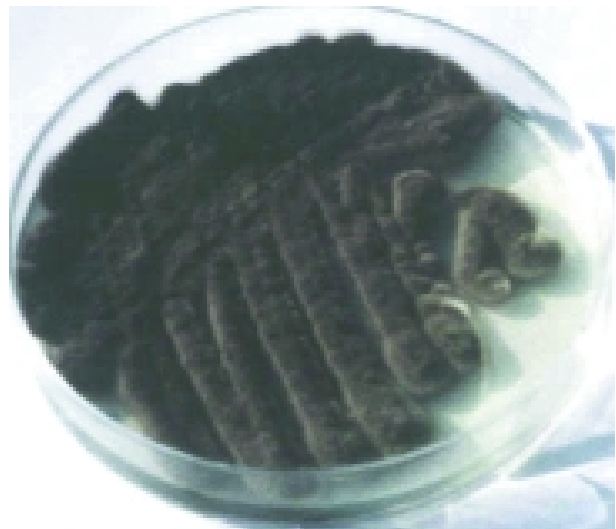


Figura 2. Crecimiento de *Exophiala jeanselmei* en agar glucosado de Sabouraud.

ladas o con borde micelial (Figura 2). Al microscopio muestran células levaduriformes oscuras y elementos hifales toruloideos, hifas septadas y ramificadas o hifas formadas por cadenas de células esféricas [hifas moniliformes] con abundantes yemas y conidiogénesis anelídica (Figuras 3 y 4). Las células conidiógenas son predominantemente intercalares, cilíndricas con cortos cuellos terminales o laterales, de base ligeramente hinchada o relativamente estrechas, con zonas anelídicas de longitud variable (Figura 5). Las conidias forman agregados mucosos y son unicelulares, elipsoidales, de diferentes tamaños, hialinas y oscuras, de pared delgada, raramente septadas [12,21,22] (Figura 6). Algunas cepas son enteramente levaduriformes y otras desarrollan además filídes con collaretes (*E. dermatitidis*), conidióforos simpodiales (*E. lecanii-corni*) o conidias en cadenas, pudiéndose confundir con otros géneros como *Phialophora*, *Rhinochadiella*, *Ramichloridium* o *Cladophialophora*. Incluso pueden exhibir células infladas semejantes a clamidosporas (*E. lecanii-corni*) y cuerpos escleróticos (*E. dermatitidis*) [12,21-23]. Todo, en conjunto, hace que la taxonomía de este género sea compleja y debido a que los caracteres morfológicos de las especies son muy variables resulta difícil también la identificación de las mismas.

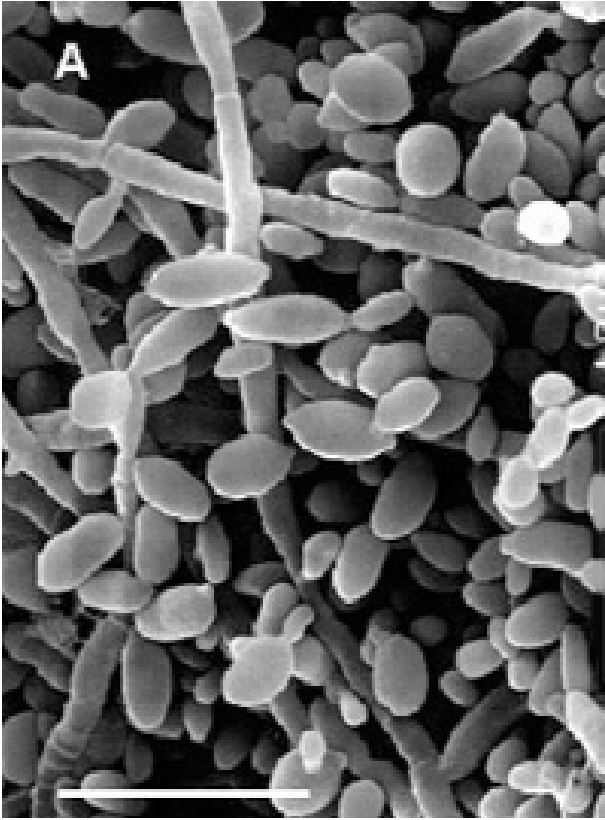


Figura 3. Células levaduriformes de *Exophiala castellanii*. Bar: 10 μ m.

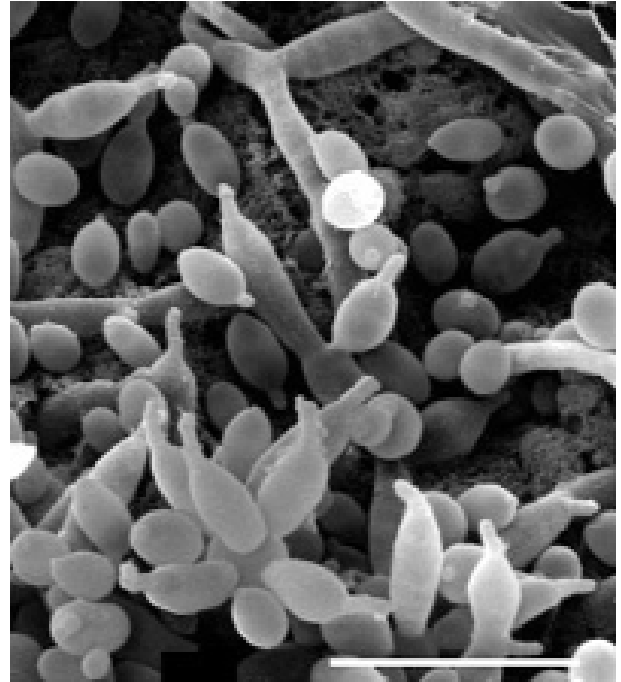


Figura 5. Células conidiógenas de *Exophiala jeanselmei*. Bar: 10 μ m.

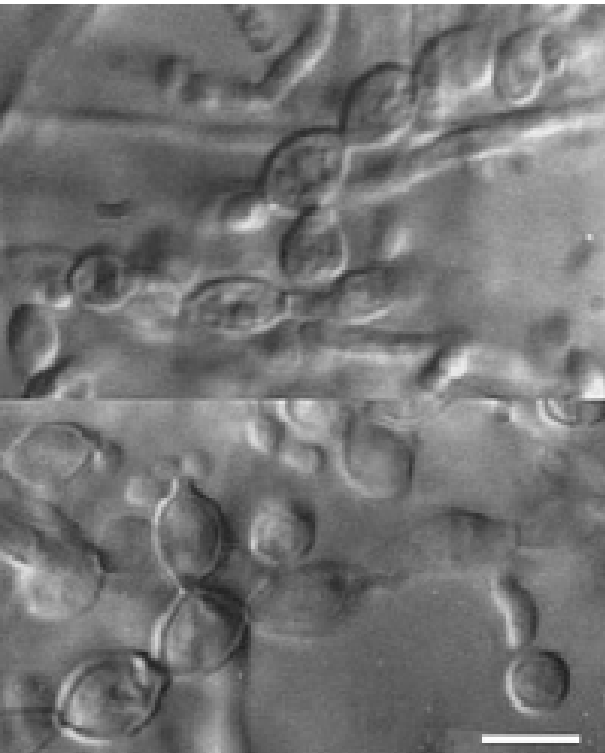


Figura 4. Hifas moniliformes de *Exophiala moniliae*. Bar: 10 μ m.

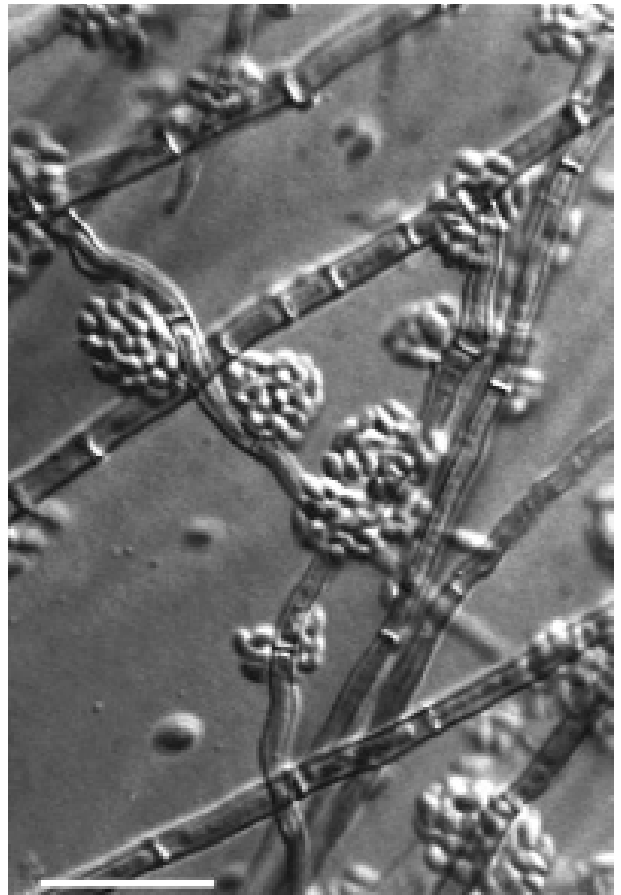


Figura 6. Conidios de *Exophiala dermatitidis* formando agregados mucosos. Bar: 10 μ m.

Dichos caracteres pueden variar según el medio de cultivo, la temperatura de incubación, el grado de aireación, la luz y el tamaño del inóculo [12,22]. En el laboratorio son útiles para la diferenciación de especies algunas propiedades fisiológicas, como la temperatura máxima de crecimiento, la tolerancia a la cicloheximida y la asimilación de compuestos de carbono y nitrógeno [5,12,24].

Los recientes avances en el conocimiento a nivel molecular de estos hongos han permitido, por un lado, establecer la conexión de especies de *Exophiala* con ascomicetos del género *Capronia* [25,26] y, por otro, detectar posibles nuevas especies a partir de cepas de *Exophiala* utilizadas en anteriores trabajos para caracterizar, tanto morfológica como bioquímicamente, algunas de las especies ya conocidas del género [27]. Todo ello pone de manifiesto que, a pesar de los esfuerzos, *Exophiala* sigue siendo un género controvertido y que todavía existen muchas incógnitas sobre sus diferentes taxones. Quizás en un futuro se requiera la acomodación de alguno de estos hongos en nuevos géneros.

Espectro clínico

Las infecciones originadas por levaduras negras del género *Exophiala* pueden clasificarse en tres categorías principales: feohifomicosis, cromoblastomicosis y micetoma eumicótico, aunque en esta última entidad clínica sólo se ha implicado a la especie *E. jeanselmei* [28,29]. Estas infecciones ocurren preferentemente en pacientes inmunocomprometidos: enfermos de sida, receptores de trasplantes, diabéticos y pacientes tratados con corticoides [2,8,30-40], aunque también pueden aparecer en individuos inmunocompetentes [2,41-43]. La presentación clínica en individuos trasplantados es diferente de otras infecciones fúngicas comúnmente observadas en estos pacientes, como candidiasis y aspergilosis. Normalmente estas últimas ocurren dentro de los tres primeros meses postrasplante, como infecciones invasivas sistémicas [7], mientras que las infecciones por levaduras negras aparecen más tardíamente, aproximadamente tras dos años de postrasplante, ocasionando infecciones de la piel y/o tejidos blandos [8].

La feohifomicosis es una infección poco común. Se presenta principalmente en zonas templadas y afecta con más frecuencia a hombres adultos del área rural. Puede manifestarse de forma superficial, cutánea, subcutánea y sistémica, con lesiones que aparecen principalmente en los brazos y las piernas, y menos en las nalgas, el cuello y la cara. La infección superficial normalmente está confinada al estrato córneo, con escasa o nula respuesta tisular, mientras que en la feohifomicosis cutánea el tejido queratinizado es invadido y con frecuencia se produce una gran destrucción tisular. En los cuadros de feohifomicosis subcutánea, los pacientes suelen referir un historial de traumatismo local o inoculación de material extraño; las lesiones permanecen localizadas dando lugar a la formación de abscesos, y ocasionalmente se encuentran restos de materia vegetal en el interior de las mismas. La presentación más común de este tipo de feohifomicosis es en forma de nódulos o quistes subcutáneos, sin síntomas sistémicos y/o inflamación de tejidos blandos; las lesiones crecen lentamente y con frecuencia son confundidas con granulomas producidos por cuerpos extraños, quistes de inclusión epidérmicos o quistes ganglionares. La feohifomicosis sistémica no cerebral es poco frecuente y muy grave en pacientes con alteraciones del sistema inmune. Puede tener su origen en una primoinfección pulmonar adquirida por vía respiratoria, a veces inaparente,

con posterior diseminación hematógena a varios órganos. Mucho más infrecuentes son la cromoblastomicosis y el micetoma eumicótico. La cromoblastomicosis es la infección subcutánea más superficial, determinada por alteraciones de la dermis e hipodermis, la presencia de lesiones verrucosas, hiperqueratosis, hiperplasia pseudoepiteliomatosa y cuerpos escleróticos (células muriformes) en los tejidos. El micetoma eumicótico se caracteriza por la tumefacción y drenaje de fístulas y la presencia de gránulos compuestos por agregados miceliales.

Hasta la fecha, se han descrito algo más de un centenar de casos de infecciones por especies del género *Exophiala* en diferentes países y zonas geográficas: América Central y del Sur, Estados Unidos, Japón, China, Corea, Australia, India, Pakistán y Europa. *Exophiala jeanselmei* es la especie predominante en todo tipo de infecciones, seguida de cerca por *E. dermatitidis* [44-94].

Aunque *E. jeanselmei* se ha identificado tradicionalmente como agente de micetoma eumicótico [44-47], se aísla en casos de cromoblastomicosis [48-50] y, con más frecuencia, en feohifomicosis cutánea y subcutánea [2,31,35,39,40,51-60], sobre todo en pacientes con deficiencias inmunitarias. Las infecciones extracutáneas causadas por esta especie han sido poco descritas en la literatura. Se han comunicado casos de enfermedad pulmonar [61], artritis séptica y endocarditis [62], esofagitis [63], úlcera corneal [64], endoftalmítis [65,66], peritonitis [67,68] y fungemia [69].

Exophiala dermatitidis se detecta preferentemente como productora de fungemia [38,70-73] y patógena sistémica con marcado neurotropismo [74-80], constituyendo un potencial agente de infecciones cerebrales, particularmente en personas jóvenes de países asiáticos: Japón, Taiwan, Pakistán y Corea. Cuando la infección cerebral ocurre en pacientes inmunocompetentes, suele ser de curso fatal. Los factores que predisponen a la infección por *E. dermatitidis* incluyen: fibrosis quística, leucemia, diabetes y cateterización intravenosa, principalmente; la vía inhalatoria es la puerta de entrada en muchos pacientes. Se han referido casos de neumonía por *E. dermatitidis*, especialmente en individuos afectados de fibrosis quística [81,82], aunque la patogenicidad del hongo en este tipo de pacientes es un tema controvertido y algunos autores opinan que se trata de una colonización [83]. Otras infecciones relacionadas con esta especie son: feohifomicosis [51,84-87], úlcera corneal y queratitis [88-90], peritonitis [91], otitis [92] e infección ungual [93,94].

Exophiala spinifera es un agente frecuente de feohifomicosis [32,37,43,52,95-100] y algo menos de cromoblastomicosis [101,102]. Esporádicamente se ha referido como causa de infección diseminada [103-105] y queratomicosis [106].

El resto de las especies del género *Exophiala* se han implicado ocasionalmente en infecciones humanas. Así, *E. castellanii* se ha descrito en feohifomicosis [3,107,108], en un caso de tenosinovitis en paciente sometido a trasplante renal [109], en otro de endocarditis [110] y en otitis externa [111]. Solamente unos pocos casos de feohifomicosis han sido atribuidos a *E. moniliae* [41,42,52], a pesar de ser una especie frecuente en el ambiente. Se ha descrito un único caso de infección subcutánea por *E. bergeri* [112], otro de infección cutánea por *E. lecanii-corni* [113] y un caso de cromoblastomicosis por *E. pisciphila* [36], especie patógena oportunista de peces. Hasta la fecha, *E. salmonis*, patógena neurotrófica en peces y causante de feohifomicosis en salmones y truchas [18,114], no ha sido descrita en infecciones humanas.

Tabla 1. Características diferenciales en las especies del género *Exophiala* [12].

Perfil fisiológico y de asimilación	*EBE	ECA	EDE	EJE	ELE	EMO	EPI	ESA	ESP
Crecimiento a 35 °C	+	+	+	+	+	v	-	+	+
Crecimiento a 37 °C	+	-	+	+	d/-	d/-	-	+	+
Crecimiento a 40 °C	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Cicloheximida 0,1%	d/-	+	+	-	+	-	+	+	+
Nitrato	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Glucosamina	+	d/-	-	+	+	+	+	+	+
α-Metil-D-glucósido	d/-	+	d/-	-	+	+	+	+	+
Melibiosa	+	+	+	-	+	+	+	+	+
Lactosa	-	-	d/-	-	+	-	+	-	-
Eritritol	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Xilitol	+	+	+	+	+	-	+	+	+
Arabinol	+/d	+	-	+	-	-	+	+	+
Inositol	+	-	+	d/-	-	-	d/-	+	+
Glucuronato	+	-	+	+	-	d/-	-	+	+
Galacturonato	+/d	-	d/-	+	-	-	+	-	+
Lactato	v	-	-	+	-	-	-	-	+

* EBE = *E. bergeri*; ECA = *E. castellanii*; EDE = *E. dermatitidis*; EJE = *E. jeanselmei*; ELE = *E. lecanii-corni*; EMO = *E. moniliae*; EPI = *E. pisciphila*; ESA = *E. salmonis*; ESP = *E. spinifera*.
 + = buen crecimiento; - = crecimiento nulo; d = crecimiento débil; v = crecimiento variable.

Diagnóstico micológico

La feohifomicosis pertenece a un grupo heterogéneo de infecciones micóticas en las cuales los hongos aparecen en el tejido bajo la forma de células levaduriformes dematiáceas, pseudohifas o elementos hifales cortos que pueden ser retorcidos (toruloideos), hinchados (moniliformes) o una combinación de ambos. La morfología de los elementos fúngicos se aprecia por tinción de los cortes histológicos con PAS (ácido peryódico de Schiff) y por tinción con plata-metamina (Grocott-Gomori) que proporciona el mejor contraste para la observación de levaduras negras. Para la observación del pigmento de estos hongos dematiáceos es fundamental la tinción con hematoxilina-eosina y, especialmente, la tinción de Masson-Fontana que permite poner en evidencia el pigmento de los elementos fúngicos en el tejido. En las lesiones del tejido subcutáneo se forman granulomas, limitados por una gruesa pared de tejido conectivo hialino en la que se encuentran histiocitos. La detección a nivel tisular de elementos fúngicos dematiáceos es condición necesaria para confirmar una infección por levaduras negras. Una vez cumplido este requisito, el cultivo del hongo y su identificación permite determinar el agente etiológico.

El examen directo con aclarantes (KOH al 10%) o colorantes (azul de lactofenol) de las escamas obtenidas por raspado mediante bisturí, posibilita la detección de elementos fúngicos bajo la forma de hifas con característico color oscuro, tabicadas, ramificadas, infladas o en cadenas moniliformes, de longitud variable, y también células levaduriformes.

Para el diagnóstico definitivo es imprescindible realizar cultivos de la muestra en agar de Sabouraud, incubando a temperatura ambiente o a 30 °C, y obtener repetidos aislamientos de la misma especie fúngica. Los cultivos deben observarse durante tres a cuatro semanas, ya que en ocasiones el crecimiento es lento, aunque normalmente se pueden detectar colonias en menos de siete días. Los caracteres microscópicos se obtienen a partir del hongo creciendo en medios de cultivo especiales como agar patata dextrosa (PDA) o agar harina de maíz (CMA), incubados a 25-30°C durante aproximadamente dos semanas. Las colonias de *Exophiala* son pequeñas al principio (1-2 mm de diámetro) y con el tiempo (7-14 días) aumentan de tamaño y adquieren el color negro oliváceo intenso o marrón oscuro característico. *E. dermatitidis* presenta colonias ceras, a menudo con pigmento oscuro difusible

en el medio; *E. jeanselmei* crece inicialmente dando colonias húmedas, que luego se tornan aterciopeladas con micelio verde oliva o grisáceo; las colonias de *E. lecanii-corni* son secas, aterciopeladas y algo pulverulentas, y las de *E. pisciphila* moderadamente expandidas, lanudas y secas. Al microscopio, generalmente se observan abundantes células levaduriformes, excepto en *E. pisciphila* y *E. salmonis*. Estas especies se diferencian bien por sus conidias: en *E. pisciphila* éstos son elipsoidales y hialinos, y a veces presentan un septo; en *E. salmonis* son elipsoidales o cilíndricos, subhialinos, y frecuentemente septados, de 1-3 septos. Además, *E. spinifera* muestra células levaduriformes con cápsula visible mediante tinta china [12,21,22].

Además de los caracteres morfológicos (macro y microscópicos), para la identificación de especies del género *Exophiala* es de utilidad la evaluación de algunas diferencias adicionales, como la temperatura máxima de crecimiento, la capacidad de desarrollo en presencia de cicloheximida y la asimilación de algunos compuestos de carbono y de nitrógeno, aunque se han observado diferencias entre las cepas de una misma especie en relación con la asimilación de carbohidratos [5,12,24,83,115-117]. La similitud morfológica entre especies ha conducido al desarrollo de una prueba basada en el exoantígeno que puede ser de utilidad para la identificación de *E. spinifera* [118]. En la tabla 1 se exponen algunas características de interés para la diferenciación de especies.

Tratamiento

El tratamiento de las infecciones por hongos del género *Exophiala* es controvertido. Los escasos ensayos de sensibilidad *in vitro* existentes demuestran que *E. dermatitidis*, *E. jeanselmei*, *E. moniliae* y *E. spinifera* son sensibles a anfotericina B, itraconazol y voriconazol [69,83,85,119-121]. *E. pisciphila* es sensible a itraconazol y voriconazol, pero resistente a anfotericina B [121]. *E. dermatitidis* ha mostrado también sensibilidad a ketoconazol [83,85] y terbinafina [120], y resistencia a fluconazol y 5-fluorocitosina [83], mientras que *E. jeanselmei* ha resultado ser sensible a terbinafina [12].

En el tratamiento de la feohifomicosis han sido utilizados con éxito antifúngicos tales como itraconazol [37,39,40,51,54,57,58,85,97], anfotericina B [99], sola o asociada con ketoconazol [32,43] o 5-fluorocitosina [98], y ketoconazol combinado con 5-fluorocitosina [95].

En casos de cromoblastomicosis se ha empleado itraconazol con buenos resultados [101,102]. Para la feohifomicosis superficial se propone el tratamiento tópico con preparados queratolíticos, como el ungüento de ácido salicílico o ácido benzoico, y fungicidas [23].

En caso de lesiones cutáneas, el tratamiento tópico con antifúngicos es de escasa utilidad. La resección quirúrgica en combinación con anfotericina B parenteral suele ser el método más efectivo; la resección de las lesiones y la administración de itraconazol durante tres a seis meses parece ser también una opción de tratamiento razonable, aunque el éxito depende muchas veces de la duración de la terapia, que en las infecciones cutáneas puede prolongarse [23].

En lesiones subcutáneas, la incisión y el drenaje han mostrado su eficacia, aunque también se requiere resección quirúrgica. El tratamiento con anfotericina B puede ser eficaz, pero el empleo de itraconazol es más aconsejable [38], especialmente en aquellos pacientes en que la anfotericina B no es efectiva [64].

En las infecciones extracutáneas, el tratamiento no está establecido. El ketoconazol ha sido utilizado con éxito en neumonía [61], la anfotericina B en infección diseminada [74,103] y el itraconazol en endocarditis [110]. Ha habido casos en que el tratamiento con anfotericina B no ha conducido a mejoría clínica [76], o ha sido necesario el empleo de itraconazol para lograr la curación [110]. En general, las especies del género *Exophiala* muestran una elevada sensibilidad a itraconazol y el tratamiento con este agente parece ser el aconsejable, aunque en infecciones sistémicas probablemente se requieran altas dosis [23] y la escasez de pacientes tratados no permita efectuar recomendaciones; la terbinafina podría constituir una adecuada alternativa por su buena actividad *in vitro* [119]. Al igual que en las infecciones cutáneas y subcutáneas, la combinación de la terapia quirúrgica con itraconazol puede ser adecuada para una buena evolución de las infecciones extracutáneas.

Bibliografía

- Polak A. Melanin as a virulence factor in pathogenic fungi. *Mycoses* 1990; 33: 215-224.
- Sudduth EJ, Crumbley AJ III, Farrar WE. Phaeoophomycosis due to *Exophiala* species: clinical spectrum of disease in humans. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 639-644.
- Rossman SN, Cernoch PL, Davis JR. Dematiaceous fungi are an increasing cause of human disease. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 73-80.
- De Hoog GS, McGinnis MR. Ascomycetous black yeasts. *Stud Mycol* 1987; 30: 187-199.
- Dixon DM, Polak-Wyss A. The medically important dematiaceous fungi and their identification. *Mycoses* 1991; 34: 1-18.
- Nishimura K, Miyaji M, Taguchi H, Tanaka R. Fungi in bathwater and sludge of bathroom drainpipes. 1. Frequent isolation of *Exophiala* species. *Mycopathologia* 1987; 97: 17-23.
- Paya CV. Fungal infections in solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 677-688.
- Singh N, Chang FY, Gayowski T, Marino IR. Infections due to dematiaceous fungi in organ transplant recipients: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 369-374.
- Ulson CM. Contribucion para o estudo das chamadas "leveduras pretas". Tese. Sno Paulo: Departamento de Publicações, Faculdade de Medicina, Universidade de Sno Paulo, 1959.
- Ajello L. The black yeasts as disease agents: historical perspective. *Pan American Health Organization Scientific Publications* 1978; 356: 9-16.
- De Hoog GS. Ecology and evolution of black yeasts and their relatives. *Stud Mycol* 1999; 43: 1-208.
- De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ. Atlas of clinical fungi. 2nd ed. Utrecht/Reus, Centraalbureau voor Schimmelcultures/Universitat Rovira i Virgili, 2000.
- Haase G, Sonntag L, Melzer-Krick B, de Hoog GS. Phylogenetic interference by SSU-gene analysis of members of the *Herpotrichiellaceae* with special reference to human pathogenic species. *Stud Mycol* 1999; 43: 80-97.
- Iwatsu T, Nishimura K, Miyaji M. *Exophiala castellani* sp. nov. *Mycotaxon* 1984; 20: 307-314.
- De Hoog GS. *Rhinochadiella* and allied genera. *Stud Mycol* 1977; 15: 1-140.
- McGinnis MR, Padhye AA. *Exophiala jeanselmei*, a new combination for *Phialophora jeanselmei*. *Mycotaxon* 1977; 5: 341-352.
- McGinnis MR, Ajello L. A new species of *Exophiala* isolated from channel catfish. *Mycologia* 1974; 66: 518-520.
- Carmichael JW. Cerebral mycetoma of trout due to a *Phialophora*-like fungus. *Sabouraudia* 1966; 5: 120-123.
- Rinaldi MG. Emerging opportunists. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3: 65-76.
- Haase G. *Exophiala jeanselmei* var. *castellanii* and *Exophiala mansoni* are synonyms. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 852-853.
- De Hoog GS. Nomenclatural notes on some black yeast-like hyphomycetes. *Taxon* 1979; 28: 347-348.
- McGinnis MR, Schell WA, Carson J. *Phaeoanellomyces* and the *Phaeococcomycetaceae*, new dematiaceous blastomycete taxa. *Sabouraudia* 1985; 23: 179-188.
- Deanna A, McGough BS. Clinical and laboratory aspects of the black yeasts. *Clin Microbiol Newslett* 1993; 15: 145-151.
- De Hoog GS, Gerrits van den Ende AH, Uijthof JM, Untereiner WA. Nutritional physiology of type isolates of currently accepted species of *Exophiala* and *Phaeococcomyces*. *Antonie van Leeuwenhoek* 1995; 68: 43-49.
- De Hoog GS, Bowman B, Graser Y, et al. Molecular phylogeny and taxonomy of medically important fungi. *Med Mycol* 1998; 36 (Suppl 1): 52-56.
- Haase G, Sonntag L, van de Peer Y, Uijthof JM, Podbielski A, Melzer-Krick B. Phylogenetic analysis of ten black yeast species using unclear small subunit rRNA gene sequences. *Antonie van Leeuwenhoek* 1995; 68: 19-33.
- Rogers SO, McKenry JM, Wang CJK. Molecular assessment of *Exophiala* and related hyphomycetes. *Stud Mycol* 1999; 43: 122-123.
- Fader RC, McGinnis MR. Infections caused by dematiaceous fungi: chromoblastomycosis and phaeoophomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 1988; 2: 925-938.
- McGinnis MR, Fader RC. Mycetoma: a contemporary concept. *Infect Dis Clin North Am* 1988; 2: 939-954.
- McCown HF, Sahn EE. Subcutaneous phaeoophomycosis and nocardiosis in a kidney transplant patient. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 863-866.
- Xu X, Low DW, Palevsky HI, Elenitsas R. Subcutaneous phaeoophomycotic cysts caused by *Exophiala jeanselmei* in a lung transplant patient. *Dermatol Surg* 2001; 27: 343-346.
- Rinaldi M. Recurrent *Exophiala spinifera* diagnosed in a patient with a renal allograft. *Mycol Observ* 1987; 7: 1-4.
- Jha V, Krishna VS, Chakrabarti A, et al. Subcutaneous phaeoophomycosis in a renal transplant recipient: a case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 137-139.
- Mesa A, Henao J, Gil M, Durango G. Phaeoophomycosis in kidney transplant patients. *Clin Transplant* 1999; 13: 273-276.
- Kim HU, Kang SH, Matsumoto T. Subcutaneous phaeoophomycosis caused by *Exophiala jeanselmei* in a patient with advanced tuberculosis. *Br J Dermatol* 1998; 138: 351-353.
- Sughayer M, DeGirolami PC, Khettry U, et al. Human infection caused by *Exophiala pisciphila*: case report and review. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 379-382.
- Kotylo PK, Israel KS, Cohen JS, Bartlett MS. Subcutaneous phaeoophomycosis of the finger caused by *Exophiala spinifera*. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 624-627.
- Nachman S, Alpan O, Malowitz R, Spitzer ED. Catheter-associated fungemia due to *Wangiella (Exophiala) dermatitidis*. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1011-1013.
- Clancy CJ, Wingard JR, Hong Nguyen M. Subcutaneous phaeoophomycosis in transplant recipients: review of the literature and demonstration of *in vitro* synergy between antifungal agents. *Med Mycol* 2000; 38: 169-175.
- Sartoris KE, Baillie GM, Tiernan R, Rajagopalan PR. Phaeoophomycosis from *Exophiala jeanselmei* with concomitant *Nocardia asteroides* infection in a renal transplant recipient: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 995-1001.
- McGinnis MR, Sorrell DF, Miller RL, Kaminski GW. Subcutaneous phaeoophomycosis caused by *Exophiala moniliae*. *Mycopathologia* 1981; 3: 69-72.

42. Matsumoto T, Nishimoto K, Kimura K, Padhye AA, Ajello L, McGinnis MR. Phaeoophomycosis caused by *Exophiala moniliae*. Sabouraudia 1984; 22: 17-26.
43. Padhye AA, Ajello L, Chandler FW, et al. Phaeoophomycosis in El Salvador caused by *Exophiala spinifera*. Am J Trop Med Hyg 1983; 32: 99-803.
44. Murray IG, Dunkerley GE, Hughes KEA. A case of Madura foot caused by *Phialophora jeanselmei*. Sabouraudia 1963; 3: 175-177.
45. Nielsen HS, Conant NF, Weinberg T, Reback JF. Report of a mycetoma due to *Phialophora jeanselmei*. Sabouraudia 1968; 6: 330-333.
46. Negroni R. Estudio micológico del primer caso de micetoma por *Phialophora jeanselmei* observado en Argentina. Med Cut 1979; 5: 525-530.
47. Neumeister B, Zollner TM, Krieger D, Sterry W, Marre R. Mycetoma due to *Exophiala jeanselmei* and *Mycobacterium chelonae* in a 73-year-old man with idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. Mycoses 1995; 38: 271-276.
48. Naka W, Harada T, Nishikawa T, Fukushima R. A case of chromoblastomycosis with special reference to the mycology of the isolated *Exophiala jeanselmei*. Mykosen 1986; 29: 445-452.
49. Milam CP, Fenske NA. Chromoblastomycosis. Dermatol Clin 1989; 7: 219-225.
50. Ishizawa T, Kondo S. A case of chromomycosis caused by *Exophiala jeanselmei*. Acta Derm Kyota 1997; 92: 337-344.
51. Iwatsu T, Miyaji M. Phaeomycotic cyst: a case with a lesion containing a wooden splinter. Arch Dermatol 1984; 120: 1209-1211.
52. Matsumoto T, Padhye AA, Ajello L. Medical significance of the so-called black yeasts. Eur J Epidemiol 1987; 3: 87-95.
53. Hashisuka H, Matsumoto T, Kusuvara M, Nomura H, Nakano S, Sasai Y. Cutaneous phaeoophomycosis caused by *Exophiala jeanselmei* after renal transplantation. Int J Dermatol 1990; 29: 198-200.
54. Schwinn A, Strohm S, Helgenberger M, Rank C, Brocker EB. Phaeoophomycosis caused by *Exophiala jeanselmei* treated with itraconazole. Mycoses 1993; 36: 445-448.
55. Hayashi M, Kiryu H, Suenaga Y, Asahi M. A case of cutaneous infection by *Exophiala jeanselmei*. J Dermatol 1994; 21: 971-973.
56. Sabbaga F, Tedesco-Marchesi Y, Lacaz C, et al. Feohifomicosis subcutánea por *Exophiala jeanselmei*. Registro de tres casos em transplantados renais. Rev Inst Med Trop São Paulo 1994; 36: 175-183.
57. Chuan MT, Wu MC. Subcutaneous phaeoophomycosis caused by *Exophiala jeanselmei*: successful treatment with itraconazole. Int J Dermatol 1995; 34: 563-566.
58. Whittle DI, Kominos S. Use of itraconazole for treating subcutaneous phaeoophomycosis caused by *Exophiala jeanselmei*. Clin Infect Dis 1995; 21: 1068.
59. Kawachi Y, Tateishi T, Shojima K, Iwata M, Otsuka F. Subcutaneous phaeomycotic cyst of the finger caused by *Exophiala jeanselmei*: association with a wooden splinter. Cutis 1995; 56: 41-43.
60. Flynn BJ, Bourbeau PP, Cera PJ, Scicchitano LM, Jordan RL, Yap WT. Phaeoophomycosis of the epididymis caused by *Exophiala jeanselmei*. J Urol 1999; 162: 492-493.
61. Manian FA, Brischetto MJ. Pulmonary infection due to *Exophiala jeanselmei*: successful treatment with ketoconazole. Clin Infect Dis 1993; 16: 445-446.
62. Roncoroni AJ, Smayevsky J. Arthritis and endocarditis from *Exophiala jeanselmei* infection. Ann Intern Med 1988; 108: 773.
63. Sautter RE, Bliss MD, Morrow D, Lee RE. Isolation of *Exophiala jeanselmei* associated with esophageal pathology: three cases, laboratory and clinical features. Mycopathologica 1984; 87: 105-109.
64. Hurtado I, Magran BI. Invasion of a soft contact lens by *Exophiala jeanselmei*. Mycopathologia 1989; 105: 171-173.
65. Hammer ME, Harding S, Wynn P. Post-traumatic fungal endophthalmitis caused by *Exophiala jeanselmei*. Ann Ophthalmol 1983; 15: 853-855.
66. Hoffing-Lima AL, Freitas D, Fischman O, Yu CZ, Roizenblatt R, Belfort R Jr. *Exophiala jeanselmei* causing late endophthalmitis after cataract surgery. Am J Ophthalmol 1999; 128: 512-514.
67. Kerr CM, Perfect JR, Craven PC, et al. Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Ann Intern Med 1983; 99: 334-337.
68. Remón C, De la Calle J, Vallejo-Carrión F, Pérez-Ramos S, Fernández-Ruiz E. *Exophiala jeanselmei* peritonitis in a patient on CAPD. Perit Dial Int 1996; 16: 536-538.
69. Nucci M, Akiti T, Barreiros G, et al. Nosocomial fungemia due to *Exophiala jeanselmei* var. *jeanselmei* and a *Rhinocladiella* species: newly described causes of bloodstream infection. J Clin Microbiol 2001; 39: 514-518.
70. Blaschke-Hellmessen R, Lauterbach I, Paul KD, Tintelnot K, Wissbach G. Nachweis von *Exophiala dermatitidis* (Kano) De Hoog 1977 bei Septikämie eines Kindes mit akuter lymphatischer Leukämie und bei Patienten mit Mukoviszidose. Mycoses 1994; 37 (Suppl 1): S89-S96.
71. Kabel PJ, Illy KE, Holl RA, Buiting AGM, Wintermans RGF. Nosocomial intravascular infection with *Exophiala dermatitidis*. Lancet 1994; 344: 1167-1168.
72. Moissenet D, Marsol P, Thieu HV. Isolement répété d'*Exophiala dermatitidis* dans des hémocultures au cathéter. J Mycol Med 1995; 5: 178-181.
73. Simpson AJ, Nightingale JM. Intravascular line infection with *Exophiala dermatitidis*. Lancet 1995; 345: 67.
74. Shimazono Y, Isaki K, Torii H, Otsuka R. Brain abscess due to *Hormodendrum dermatitidis* (Kano) Conant, 1953. Report of a case and review of the literature. Folia Psych Neurol Jpn 1963; 17: 80-96.
75. Matsumoto T, Padhye AA, Ajello L, Satandard PG. Critical review of human isolates of *Wangiella dermatitidis*. Mycologia 1984; 76: 232-249.
76. Kenney RT, Kwon-Chung KJ, Waytes AT, et al. Successful treatment of systemic *Exophiala dermatitidis* infection in a patient with chronic granulomatous disease. Clin Infect Dis 1992; 14: 235-242.
77. Matsumoto T, Matsuda T, McGinnis MR, Ajello L. Clinical and mycological spectra of *Wangiella dermatitidis* infections. Mycoses 1993; 36: 145-155.
78. Hiruma M, Kawada A, Ohata H, et al. Systemic phaeoophomycosis caused by *Exophiala dermatitidis*. Mycoses 1993; 36: 1-7.
79. Ajanee N, Alam M, Holmberg K, Khan J. Brain abscess caused by *Wangiella dermatitidis*: case report. Clin Infect Dis 1996; 23: 197-198.
80. Chang CL, Kim DS, Park DJ, Kim HJ, Lee CH, Shin JH. Acute cerebral phaeoophomycosis due to *Wangiella dermatitidis* accompanied by cerebrospinal fluid eosinophilia. J Clin Microbiol 2000; 38: 1965-1966.
81. Kusenbach G, Skopnik H, Haase G, Friedrichs F, Döhmen H. *Exophiala dermatitidis* pneumonia in cystic fibrosis. Eur J Pediatr 1992; 151: 344-346.
82. Haase G, Skopnik H, Kusenbach G. *Exophiala dermatitidis* infection in cystic fibrosis. Lancet 1990; 336: 188-189.
83. Rath PM, Muller KD, Dermoumi H, Ansorg R. A comparison of methods of phenotypic and genotypic fingerprinting of *Exophiala dermatitidis* isolated from sputum samples of patients with cystic fibrosis. J Med Microbiol 1997; 46: 757-762.
84. Crosby JH, O'Quinn MH, Steele JCH, Rao RN. Fine-needle aspiration of subcutaneous phaeoophomycosis caused by *Wangiella dermatitidis*. Diagn Cytopathol 1989; 5: 293-297.
85. Woollons A, Darley CR, Pandian S, Arnstein P, Blackee J, Paul J. Phaeoophomycosis caused by *Exophiala dermatitidis* following intra-articular steroid injection. Br J Dermatol 1996; 135: 475-477.
86. Méndez E, Nervo A, Colla S, et al. Feohifomicosis producida por *Wangiella dermatitidis* en la República Argentina. Rev Iberoam Micol 1999; 16: 114-117.
87. Kim DS, Yoon YM, Kim SW. Phaeoophomycosis due to *Exophiala dermatitidis* successfully treated with itraconazole. Korean J Med Mycol 1999; 4: 79-83.
88. Pospíšil L, Skorkovska S, Moster M. Corneal phaeoophomycosis caused by *Wangiella dermatitidis*. Ophthalmologica 1990; 201: 128-132.
89. Gerard C, Duchesne B, Hayette MP, Lavalleye B, Marechel-Courtois C. Cas d'un ulcère a *Exophiala dermatitidis*. Bull Soc Belge Ophtalmol 1998; 268: 103-108.
90. Benaoudia F, Assouline M, Pouliquen Y, Bouvet A, Gueho E. *Exophiala (Wangiella) dermatitidis* keratitis after keratoplasty. Med Mycol 1999; 37: 53-56.
91. Lye WC. Peritonitis due to *Wangiella dermatitidis* in a patient on CAPD. Peritoneal Dial Int 1993; 13: 319-320.
92. Kerkmann ML, Piontek K, Mitze H, Haase G. Isolation of *Exophiala (Wangiella) dermatitidis* in a case of otitis externa. Clin Infect Dis 1999; 29: 939-940.
93. Matsumoto T, Matsuda T, Padhye AA, Standard PG, Ajello L. Fungal melanonychia: unguinal phaeoophomycosis caused by *Wangiella dermatitidis*. Clin Exp Dermatol 1992; 17: 83-86.
94. Hata Y, Naka W, Nishikawa T. A case of melanonychia caused by *Exophiala dermatitidis*. Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi 1999; 40: 231-234.
95. Padhye AA, Kaplan W, Neuman MA, Case P, Radcliffe GN. Subcutaneous phaeoophomycosis caused by *Exophiala spinifera*. Sabouraudia 1984; 22: 493-500.
96. Wang DL, Li RY, Wang ZX. One case of phaeoophomycosis caused by *Exophiala spinifera*. Chin J Derm 1989; 22: 262-263.
97. Sharkey PK, Graybill JR, Rinaldi MG, et al. Itraconazole treatment of phaeoophomycosis. J Am Acad Dermatol 1990; 23: 577-586.
98. Mirza SH, Hannan A, Ahmad A, Ahmad M. Subcutaneous phaeoophomycosis. J Infect 1993; 27: 75-78.
99. Campos-Takaki GM, Jardim ML. Report of chronic subcutaneous abscesses caused by *Exophiala spinifera*. Mycopathologia 1994; 127: 73-76.
100. Oba M, Suzuki Y, Kawasaki M. A case of cutaneous *Exophiala spinifera* infection. Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi 2000; 41: 17-21.
101. Padhye AA, Hampton AA, Hampton MT, Hutton NW, Prevost-Smith E, Davis MS. Chromoblastomycosis caused by *Exophiala spinifera*. Clin Infect Dis 1996; 22: 331-335.
102. Barba-Gómez JF, Mayorga J, McGinnis MR, González-Mendoza A. Chromoblastomycosis caused by *Exophiala spinifera*. J Am Acad Dermatol 1992; 26: 367-370.
103. Lacaz CS, Porto E, Andrade JG, Telles Filho FQ. Feohifomicosis disseminada por *Exophiala spinifera*. An Bras Derm 1984; 59: 238-243.
104. Negroni R, Robles AM, Arechavala AI. Feohifomicosis diseminada por *Exophiala spinifera*. Rev Argent Micol 1995; 18: 2-10.
105. Dai WL, Ren ZF, Wen JZ, Li RY, Wang JZ. First case of systemic phaeoophomycosis caused by *Exophiala spinifera* in China. Chin J Dermatol 1987; 20: 13-15.
106. Garg P, Gopinathan U, Choudhary K, Rao GN. Keratomyces: clinical and microbiological experience with dematiaceous fungi. Ophthalmology 2000; 107: 574-580.
107. Pritchard RC, Muir DB. Black fungi: a survey of dematiaceous hyphomycetes from clinical specimens identified over a five

- year period in a reference laboratory. Pathology 1987; 19: 281-284.
108. Listemann H, Sinner U, Meigel W. *Exophiala mansonii* als Erreger einer superfiziellen Phaeohyphomykose. Mykosen 1986; 29: 480-485.
109. Collee G, Verhoef LH, van't Wout JW, van Brummelen P, Eulderink F, Dijkmans BA. Tenosynovitis caused by *Exophiala mansonii* in an immunocompromised host. Arthritis Rheum 1988; 31: 1213-1214.
110. Gold WL, Vellend H, Salit IE, et al. Successful treatment of systemic and local infections due to *Exophiala* species. Clin Infect Dis 1994; 19: 339-341.
111. Márquez A, García-Martos P, Marín P, Delgado D, García-Cantos MD, Mira J. Otomicosis de etiología poco común. Enferm Infecc Microbiol Clin 1999; 17: 243-245.
112. Berger L, Langeron M. Sur un type nouveau de chromomycose observé au Canada (*Torula bergeri* n. sp.). Anns Parasit Hum Comp 1949; 24: 574-599.
113. De Hoog GS, Matsumoto T, Matsuda T, Uijthof JM. *Exophiala jeanselmei* var. *lecanii-corni*, an etiologic agent of human phaeohyphomycosis, with report of a case. J Med Vet Mycol 1994; 32: 373-380.
114. Otis EJ, Wolke RE. Infection of *Exophiala salmonis* in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). J Wildlife Dis 1985; 21: 61-64.
115. Espinel-Ingroff A, McGinnis MR, Pincus DH, Goldson PR, Kerkering TM. Evaluation of the API 20C yeast identification system for the differentiation of some dematiaceous fungi. J Clin Microbiol 1989; 27: 2565-2569.
116. De Hoog GS, Haase G. Nutritional physiology and selective isolation of *Exophiala dermatitidis*. Antonie van Leeuwenhoek 1993; 64: 17-26.
117. Steadham JE, Geis PA, Simmank JL. Use of carbohydrate and nitrate assimilations in the identification of dematiaceous fungi. Diagn Microbiol Infect Dis 1986; 5: 71-75.
118. Standard PG, Padhye AA, Kaufman L. Exoantigen test for the rapid identification of *Exophiala spinifera*. J Med Vet Mycol 1991; 29: 273-277.
119. Melitiades J, Meis JF, de Hoog GS, Verweij PE. *In vitro* susceptibilities of 11 clinical isolates of *Exophiala* species to six antifungal drugs. Mycoses 2000; 43: 309-312.
120. McGinnis MR, Pasarell L. *In vitro* evaluation of terbinafine and itraconazole against dematiaceous fungi. Med Mycol 1998; 36: 243-246.
121. McGinnis MR, Pasarell L. *In vitro* testing susceptibilities of filamentous ascomycetes to voriconazole, itraconazole, and amphotericin B, with consideration of phylogenetic implication. Antimicrob Agents Chemother 1998; 36: 2353-2355.