

# Diversidad y polimorfismo en el género *Exophiala*: manejo de las especies comunes en el laboratorio de baja complejidad

(Diversity and polymorphism in the genus *Exophiala*: handling of common species in the low complexity laboratory)

Eduardo Piontelli L.

Cátedra de Micología, Escuela de Medicina,  
Universidad de Valparaíso, Casilla 92V, Valparaíso, Chile.  
Autor para correspondencia: eduardopiontelli@hotmail.com

Recibido: 14-05-13

Aprobado: 23-05-13

Palabras clave: *Exophiala*, diversidad, taxonomía.  
Key words: *Exophiala*, diversity, taxonomy.

## RESUMEN

*Exophiala* es un género fúngico poco común, conocido como integrante de las levaduras negras y sus respectivas formas filamentosas que pertenece al orden **Chaetothyriales**. Estos hongos son causantes de cromoblastomicosis o diferentes tipos de faeohifomicosis en pacientes sanos o con compromiso inmune (cutáneas, subcutáneas, diseminadas y quistes de faeohifomicosis). Sus miembros son a menudo difíciles de clasificar a nivel de especie solo por métodos fenéticos, debido a su polimorfismo en cultivo y la gran diversidad molecular que exhiben, la cual se confirma en la revisión de la literatura en estos últimos 15 años. El objetivo de este estudio, se basa en la descripción y recopilación de las especies más comunes del género, presente en ambientes diversos y específicos, con especial atención a los principales aportes morfo fisiológicos útiles en su diagnóstico en un laboratorio de baja complejidad, sin olvidar que debido a su alto polimorfismo y la aparente similitud entre especie, el micólogo debe confirmar su hallazgo mediante el envío de su cepa a un laboratorio de referencia internacional para evitar el subdiagnóstico.

## Aspectos Generales

Un buen número de especies consideradas como levaduras negras y sus anamorfos filamentosos respectivos pertenecen al género *Exophiala* (**Pezizomycotina**, **Chaetothyriales**, **Herpotrichellaceae**, con teleomorfo en **Capronia**), son agentes cosmopolitas y comunes de micosis (faeohifomicosis) humanas y animales (Naja *et al.*, 1986; Neumeister *et al.*, 1995; De Hoog *et al.*, 2002). Las especies de *Exophiala*, por su lento crecimiento, son difíciles de encontrar en el ambiente y necesitan medios especiales de aislamiento y por ende, no son aisladas en tiempos cortos de incubación.

Carmichael (1966), introduce el género *Exophiala* mediante un reporte de una lesión cerebral en salmones

## ABSTRACT

*Exophiala* is an uncommon fungic genus, known as integrant of black yeast and its filamentous relatives that belong to the **Chaetothyriales** order.

This fungi produce cromoblastomicosis or different kinds of phaeohycomycosis in healthy patients or immunocompromised patients (cutaneous, subcutaneous, scattered and phaeohycomycosis's cysts). Its members are often hard to classify to species by only using phenetics methods, because they present polymorphisms in culture and shows great molecular diversity, wich is confirmed in the review of literature in the last 15 years. The aim of this study is the description and recopilation of the most common species of the genus, that is present in a variety or specific enviroments, with special emphasis onto the principal morfo-physiologic contributions that are usefull to diagnose in a low complexity laboratory, given its high polymorfism and similar look between species, the mycologist must confirm its strain by sending it to an international reference laboratory in order to avoid underdiagnosis.



Fig.1. *Exophiala dermatitidis* colonias levaduriformes a gran aumento, mostrando micelio vegetativo sumergido (Tomado de: [www.fnplzen.cz/mykoatlas/.../E\\_dermatitis.htm](http://www.fnplzen.cz/mykoatlas/.../E_dermatitis.htm))

(*Salmo clarkii*), llamando a la especie *E. salmonis* una infección que se extendió en proporciones epizóticas con un grado de mortalidad de hasta un 40 % en criaderos de salmón en Calgary (Canada), que en años posteriores se extendió a otros salmones del Atlántico (*Salmo salar*), mientras en Noruega (Langvad *et al.*, 1985), reportaron mortalidades de hasta un 50 % en (*S. salar*) causadas por otra especie del género como *Exophiala psychrophila* (Pedersen & Langvad 1989). Esta situación llama la atención debido a que en el Reino fúngico en general las especies no termotolerantes son en general saprotrofas, sin capacidades infectivas y estas últimas habilidades en los humanos son raras, en especial debido a que algunas de estas especies no crecen más que a 33°C (máximo 36°C), sin embargo, pueden causar zoonosis en animales de sangre caliente en zonas subtropicales (Boeger *et al.*, 2005-2007) (Ver Tabla 1).

### Aspectos Ecológicos

El género en general tiene una habilidad única para adaptarse a los ambientes extremos (desde la exposición a productos químicos tóxicos, altas temperaturas, escasez de nutrientes, condiciones ácidas o secas). A pesar de esto, presenta un no despreciable potencial oportunístico en humanos, que se diferencia de otros hongos oportunistas por causar infecciones en individuos aparentemente sanos (Horrie & de Hoog, 1999) y ocasionalmente en individuos con compromiso inmune. Además estos microorganismos, más que otros grupos fúngicos, se han reportado desde ambientes ricos en compuestos aromáticos (madera tratada con creosota), lo que indica que su acumulación promueve su desarrollo (Zang *et al.*, 2010).

Su distribución es amplia en hábitat tóxicos o pobres en nutrientes, suelos industriales contaminados asociados generalmente al hombre, como en ambientes internos (Zalar *et al.*, 2011), en aguas saladas o no, incluso en agua potable municipal como: *E. castellani*, *E. jeanselmei*, *E. spinifera*, *E. mesophila*, etc. (Göttlich *et al.*, 2002; Porteus *et al.*, 2003), las salas de baños de las casas o aún en ambientes microextremos como los sauna (Matos *et al.*, 2002), cuando se emplean métodos especiales de aislamiento (Lian & de Hoog, 2010; Biedunkiewicz & Schulz, 2012). La taxonomía de las especies de *Exophiala* psicrófilas en aguas, no se ha estudiado en gran escala, sin embargo, De Hoog *et al.*, (2011) confirman que todas las especies acuáticas de *Exophiala* pertenecen a las **Chaetothyriales**. Otro grupo de hongos negros comunes en aguas municipales potables son los integrantes del género *Cadophora*, anamorfo de *Pyrenopeziza* en los **Helotiales** (Göttlich *et al.*, 2002).

Existe una fuerte relación de su presencia cuando se asocian con hidrocarburos monoaromáticos, donde presentan ventajas competitivas (Prenafeta-Boldú *et al.*, 2006; Vicente *et al.*, 2008; Zhao *et al.*, 2010). No está

totalmente clara la posible vía de infección de estos hongos, sin embargo, como sugieren Lian & de Hoog (2010), el riesgo más probable es la inoculación cutánea, después de una humidificación y abrasión de la piel (para el aislamiento del ambiente en suelos contaminados con hidrocarburos, vea Satow *et al.*, (2008).

Este taxón exhibe un relativo alto grado de diversidad molecular ya sea dentro del mismo género, como en su posición dentro del orden, lo que indica la radiación de los taxos dentro de un corto período evolucionario de tiempo (De Hoog *et al.*, 1997; Haase *et al.*, 1999). La morfología es poco desarrollada en estos hongos y cuando se presentan estructuras similares microscópicas, estas pueden expresarse al mismo tiempo en especies filogenéticamente remotas (Haase *et al.*, 1999). A pesar que los diagnósticos morfológicos y fisiológicos son aún útiles (De Hoog & Haase, 1993), debido a que algunas especies tienen marcados caracteres fenéticos como los largos conidióforos de *E. spinifera*, o la termotolerancia y la ausencia de asimilación de nitritos en *E. dermatitidis*, la mayoría de las especies son en buena medida morfológicamente variables, debido a sus complicados ciclos de vida (De Hoog *et al.*, 1994).

### Teleomorfo

A pesar que el telomorfo de las levaduras negras como el género *Capronia* fue descrito por Saccardo (1883), o aún unos años anteriores, con la especie tipo a *C. sexdecimospora*, su anamorfo fue descrito recientemente (Carmichael, 1966). Algunos géneros semejante al anamorfo de *Exophiala*, fueron encontrados anteriormente en la literatura con otros nombres (ver; De Hoog *et al.*, 2011).

### Importancia clínica y especies involucradas

De Hoog *et al.*, (2011) comentan que los animales acuáticos se infectan más frecuentemente por hongos **Chaetothyriales** que los terrestres. La temperatura del hospedador puede ser correlacionada con el máximo crecimiento en temperatura de las especies invasivas en cada una de los clados. En términos generales, los clados que incluyen especies capaces de crecer bien a temperaturas sobre los 36-37 °C (los clados *bantiana*, *dermatitidis* y *jeanselmei*) pueden causar infecciones sistémicas o diseminadas en humanos, mientras aquellas con un máximo de temperatura alrededor de los 36-37°C (Los clados *carrionii* y *europaea*), causan infecciones subcutáneas y superficiales. Las especies del clado *salmonis* tienen una máxima temperatura de 27-33 °C, en forma excepcional 36 °C, y pueden causar infecciones superficiales, la mayor parte apenas invasivas (Li *et al.*, 2009; Saunte *et al.*, 2011) (ver: Tabla.1). El potencial patógeno hacia los animales inmunocompetentes, se observa en casi todos los mayores clados en los **Chaetothyriales**, donde su diversidad de especies y su específica ecología los

convierten en un grupo de considerable relevancia médica, muy similar al grupo de los **Onygenales** (De Hoog *et al.*, 2003).

Los clados ancestrales con incierta afiliación, contienen predominantemente especies que viven sobre rocas, las cuales solo ocasionalmente se presentan en infecciones cutáneas suaves. La patogenicidad se observa particularmente en peces, anfibios y mamíferos en particular en humanos, mientras las infecciones en reptiles y pájaros no se observan, debido a su gruesa piel seca que carece de glándulas de transpiración, mientras los humanos, tienen piel fina, protegida, predominantemente con pocos pelos y provistas de glándulas de transpiración para refrescarse.

Los principales agentes causantes de 185 infecciones sistémicas o cutáneas en USA, por integrantes del género *Exophiala* (Zeng *et al.*, 2007), permiten apreciar en una zona geográfica extensa la dominancia o frecuencia de presencia de este género como oportunista. En orden decreciente se aislaron: *E. dermatitidis*, *E. xenobiotica*, *E. oligosperma*, *E. lecanii-corni*, *E. phaeomuriformis*. Las especies de *Exophiala* que fueron repetidamente aisladas de infecciones profundas (39.9%), comprometieron pulmones, fluidos pleurales, esputo, órganos digestivos (estómago, intestino, bilis), corazón, cerebro, bazo, médula ósea, sangre, fluidos de diálisis, nodos linfáticos, articulaciones, pecho, oído medio, garganta y tejidos intraoculares. Alrededor de un 38.3% de las especies de *Exophiala* fueron agentes de infecciones cutáneas, incluyendo la piel, membranas mucosas, uñas y lesiones del epitelio corneal, pelo o infecciones subcutáneas (12%), incluyendo senos paranasales, micetomas y quistes subcutáneos.

Las infecciones sistémicas, fueron causadas principalmente por *E. dermatitidis*, *E. oligosperma*, *E. phaeomuriformis*, *E. xenobiotica* y *E. lecanii-corni*. Mientras las especies *E. bergeri*, *E. spinifera*, *E. jeanselmei*, *E. mesophila* y *E. attenuata*, mayormente inducen infecciones cutáneas y subcutáneas. Estos autores sostienen que su listado de especies oportunistas de *Exophiala* en climas templados es bastante completo, sin embargo, aún falta que describir un buen número de especies. Recientemente se reportan los 2 primeros casos de onicomiosis causadas por *E. bergeri* y *E. oligosperma* (Woo *et al.*, 2013).

El concepto de especie en *Exophiala* ha cambiado considerablemente después de la aplicación de los métodos moleculares en los últimos 15 años, en especial en el grupo o clado *E. jeanselmei*, el cual incluye un variado número de especies crípticas tales como: *E. heteromorpha*, *E. lecanii-corni*, *E. oligosperma* y *E. xenobiotica*, además de *E. jeanselmei sensu stricto*. (Haase *et al.*, 1999; De Hoog *et al.*, 2000-2003-2006). La reciente especie descrita *E. xenobiotica* parece ser la levadura negra más frecuente y difiere de *E. jeanselmei*, a nivel molecular y por presentar diferentes sitios de

**Tabla 1. Chaetothyriales**, temperatura máxima de crecimiento (°C) y enfermedades en mamíferos.

Clado <i>bantiana</i>	37-40°C	Diseminadas
Clado <i>dermatitidis</i>	36-42°C	Diseminadas
Clado <i>jeanselmei</i>	36-38°C	Diseminadas
Clado <i>carrioni</i>	36-37°C	Subcutáneas
Clado <i>europaea</i>	37°C	Superficial cutáneas
Clado <i>salmonis</i>	27-33(36)°C	Superficial
Clado roca	?	Superficial

infección (de Hoog *et al.*, 2006).

El bajo diagnóstico de *E. xenobiotica* y *E. oligosperma* (ambas derivadas de *E. jeanselmei sensu lato*) las cuales son mucho más comunes en infecciones subcutáneas que *E. jeanselmei sensu stricto*, deben sus nuevas nominaciones, seguramente al desarrollo de la taxonomía molecular y a la redescrición de estos taxos posteriormente a su depósito en los centros de referencia de las levaduras negras, los cuales solo se denominaban generalmente como "*E. jeanselmei*" o "*Exophiala* sp." (Zeng *et al.*, 2007; Badali *et al.*, 2010). Debido a esto, el subdiagnóstico de las variadas infecciones por *Exophiala* es un problema mundial, dificultando el significado clínico de las especies individuales, ya sea en los casos sistémicos o superficiales (Zeng *et al.*, 2007).

Las infecciones humanas causadas por estas especies, pueden separarse en tres tipos: superficiales cutáneas y subcutáneas o viscerales/sistémicas (Matsmoto *et al.*, 1993), a pesar que la mayoría de los casos se incluyen en las primeras 2 categorías (Zeng *et al.*, 2007). Algunos casos de neumonía, fungemia, infecciones del sistema nervioso central, endocarditis y peritonitis también se han reportado (Tseng *et al.*, 2005; Ozawa *et al.*, 2007; Langvad *et al.*, 2009). Las micosis sistémicas se presentan mayoritariamente en pacientes con factores predisponentes, como trasplantes de órganos sólidos, leucemia, fibrosis quística, HIV y diálisis (Langvad *et al.*, 2009). También *E. dermatitidis* y *E. oligosperma* se presentan en infecciones cutáneas.

El género *Exophiala* incluye un alto número de especies ampliamente distribuidas en la naturaleza; de las aproximadamente 30 especies reconocidas, 18 han sido aisladas desde humanos y hospederos animales, ya sea como colonizadores o agentes de enfermedades. El hecho que estas especies muestran características morfológicas y bioquímicas semejante entre ellas, como también con otros hongos relacionados causantes de enfermedades clínicas similares y que frecuentemente fallan en producir estructuras características de diagnóstico en cultivos, hace necesario recurrir en buena medida a las técnicas moleculares como complemento de las morfofisiológicas.

#### Medios de aislamiento

Para una buena preparación microscópica de las

colonias de *Exophiala* obtenidas de medios de cultivos diversos, SAB, MEA, PDA, etc, se emplea un trozo de agar(MEA) de más o menos 1 cm<sup>2</sup>, se coloca sobre un portaobjeto estéril, soportado por dos tubos de vidrio en V dentro de un placa de petri que tiene en su fondo un papel filtro estéril. Se inocula en sus 4 extremos el trozo de agar y se cubre posteriormente con un cubreobjeto estéril que sea más grande que el trozo de agar, luego

se agregan 5-10 ml de agua estéril en el fondo de la placa para mantener la humedad y se cierra con la contratapa. Se incuba a temperatura ambiente por 5 a 14 días. Se retira luego el cubreobjeto y se monta en un nuevo portaobjeto con ácido láctico previo a la observación microscópica.

Ya sea en (PDA) o (SGA), las colonias de *Exophiala* generalmente crecen restringidas, son

Tabla 2. Características diferenciales en algunas especies del género *Exophiala* (De Hoog *et al.*, 2000)

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	+	+	+	+	+	-	+	+	+
Arabinitol	+/d	+	-	+	-	-	+	+	+
Inositol	+	-	+	d/-	-	-	d/-	+	+
Glucuronato	+	-	+	+	-	d/-	+	-	+
Galacturonato	+/d	-	d/-	+	-	-	+	-	+
Lactato	v	-	-	+	-	-	-	-	+

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

Tabla 2. Clave fenética aproximada para las especies del clado *E. spinifera*\* (De Hoog *et al.*, 2003)

Características	ITS agrupación
1. Conidiogénesis preponderantemente anelídica ..... 2	Hifas que producen conidios preponderantes ..... 7
Conidiogénesis preponderantemente simpodial..... 9	7. Zonas aneladas minutas en forma de diente..... <i>E. heteromorpha</i>
2. Conidióforos multicelulares erectos presentes, que son oscuros tanto como el micelio de soporte ..... 3	Zonas aneladas con apariencia de una inconspicua aplanada cicatriz ..... 8
Conidióforos multicelulares erectos ausentes ..... 4	8. Grandes células semejantes a clamidosporas presentes ..... <i>E. nishimurae</i>
3. Zonas aneladas largas con anelaciones con volantes tempranamente visibles ..... <i>E. spinifera</i>	Células semejantes a clamidoporas ausentes ..... <i>E. oligosperma</i>
Zonas aneladas inconspicuas, degeneradas ..... <i>E. attenuata</i>	9. Conidióforos café oscuros de paredes gruesas presentes..... 10
4. Células conidiógenas maduras en forma de cohete, levemente más oscuras que la hifa de soporte, con zonas aneladas regularmente, ahusadas ..... <i>E. jeanselmei</i>	Conidióforos solo ligeramente oscuros que el micelio remanente ..... 11
Células conidiógenas maduras de otro tipo que permanecen del mismo color que la hifa soportante ..... 5	10. Conidióforos no ramificados..... <i>Ramichl. anceps</i>
5. Célula conidiógenas intercalares, conidios que se producen desde hifas rastreras ..... <i>E. lecnii-corni</i>	Conidióforos compuestos de un sistema ramificado basipetamente ..... <i>R. basitonum</i>
Células conidiógenas intercalares y laterales, las últimas son elongadas, en forma de frasco o cohete..... 6	11. Conidios ampliamente elipsoidales, café pálidos ..... <i>R. aquaspersa</i>
6. Células brotantes solamente; fragmentos hifales mayormente sin una marcada conidiación ..... <i>E. exophialae</i>	Conidios cilíndricos, hialinos ..... <i>R. atrovirens</i> ; <i>R. similis</i>

\* Para una confiable identificación de especies, son necesarias las secuencias de ITS DNAr.

viscosas o a lo sumo mucosas en el centro, oliváceas a grises a café-negro, con reverso oliváceo. Inicialmente la propagación es usualmente semejante a células de levaduras, que pronto se transforman en células germinando e hifas torulosas, antes de formar anchos filamentos. La presencia de micelio toruloso es característico para *Exophiala*, pero puede ser insignificante en las especies prevalentemente simpodiales de la clade. *Exophiala* tiene células conidiógenas anelídicas. La coexistencia de células conidiógenas anelídicas, simpodiales y/o fialídicas es conocida en varias especies, como ejemplo en *E. jeanselmei* (anelídicas y simpodiales) y en *E. spinifera* (anelídica/fialídica). Los halos significantes que se presentan alrededor de las células levaduriformes, son de ayuda para distinguir *E. spinifera* de otras especies; *E. dermatitidis*, fuera del clado *E. spinifera*, es la única levadura negra que forma cápsula (Yurlova, N.A. & de Hoog, 2002).

### Identificación Molecular

Se emplean los análisis de secuencias de las regiones ITS1-2, 5, 8S y 28S rRNA, así como el factor de elongación 1-alfa y los genes de la beta tubulina (Zeng *et al.*, 2007; Harris *et al.*, 2009; Morio *et al.*, 2012), como también secuenciación de (ITS) y *Rpb1* (Woo *et al.*, 2013). Para algunos autores se presentan grandes problemas cuando se identifican las spp. de *Exophiala* por secuencias de ITS y prefieren usar DNA mitocondrial (Kawasaki *et al.*, 2005) Los métodos de extracción se indican en el trabajo de Gerrits van den Ende & de Hoog (1999).

De Hoog *et al.*, (2011), mediante un gran número representativo de integrantes del orden **Chaetothyriales** pudieron determinar una cantidad aproximada de complejos de especies. Algunos de ellos corresponden con los grupos SSU (1-4) previamente reconocidos por Haase *et al.*, (1999). Los grupos o clados aproximados son: el clado *bantiana*, *carrionii*, *salmonis*, *europaea*, *dermatitidis*, *jeanselmei* y algunos clados ancestrales. El grupo Haase-1 se reconoce como clado *dermatitidis*, Haase-2 es el clado *bantiana*, y Haase-3-4 corresponde a 2 agrupamientos como el clado *jeanselmei*. Ninguno de estos clados son morfológicamente homogéneos; los géneros anamórficos *Cladophialophora*, *Cyphellophora*, *Exophiala*, *Fonsecaea* y *Rhinochadiella* son todos polifiléticos dentro del orden **Chaetothyriales**.

### Taxonomía

*Exophiala* (anteriormente denominada *Wangiella*) causante de faehifomicosis, presenta una taxonomía que es controversial debido a que algunos investigadores aún prefieren clasificarla en la literatura en el género *Wangiella*.

*Exophiala*, es el principal género de las levaduras negras, que se encuentra como oportunista de los vertebrados. Se caracteriza por su conidiogénesis anelídica, que produce conidios en falsas cabezas mucosas; algunos cultivos son enteramente semejantes a levaduras (sinanamorfo *Phaeococcomyces*, actualmente *E. exophialae*), o forman collarettes fialídicos (sinanamorfo *Phialophora*), conidióforos simpodiales (sinanamorfo *Rhinochadiella*) o cadenas de conidios secos (sinanamorfo *Cladophialophora*). Clamidosporas o cuerpos esclerotiales pueden formarse a veces, ocasionalmente se presentan en su totalidad como mutantes meristemáticos (sinanamorfo *Sarcinomyces*). Varias de estas morfologías están representadas particularmente en las especies de origen acuático como el clado *salmonis*.

El género *Exophiala* incluye principalmente los complejos *E. jeanselmei*, *E. dermatitidis* y *E. spinifera*. El complejo *E. jeanselmei* tiene células conidiógenas oscuras en forma de cohete sin conidióforos multicelulares. *E. spinifera*, por el contrario de *E. jeanselmei*, tiene conidióforos multicelulares y material capsular alrededor de las células brotantes. *E. dermatitidis*, posee numerosos conidióforos y células conidiógenas ya sea intercalares o libres y en forma de frasco; no asimila los nitritos y nitratos y a veces es llamada aún *W. dermatitidis* (Shu *et al.*, 2012).



Figura 2. *Exophiala jeanselmei*. Células conidiógenas en forma de cohete y conidios dispersos.

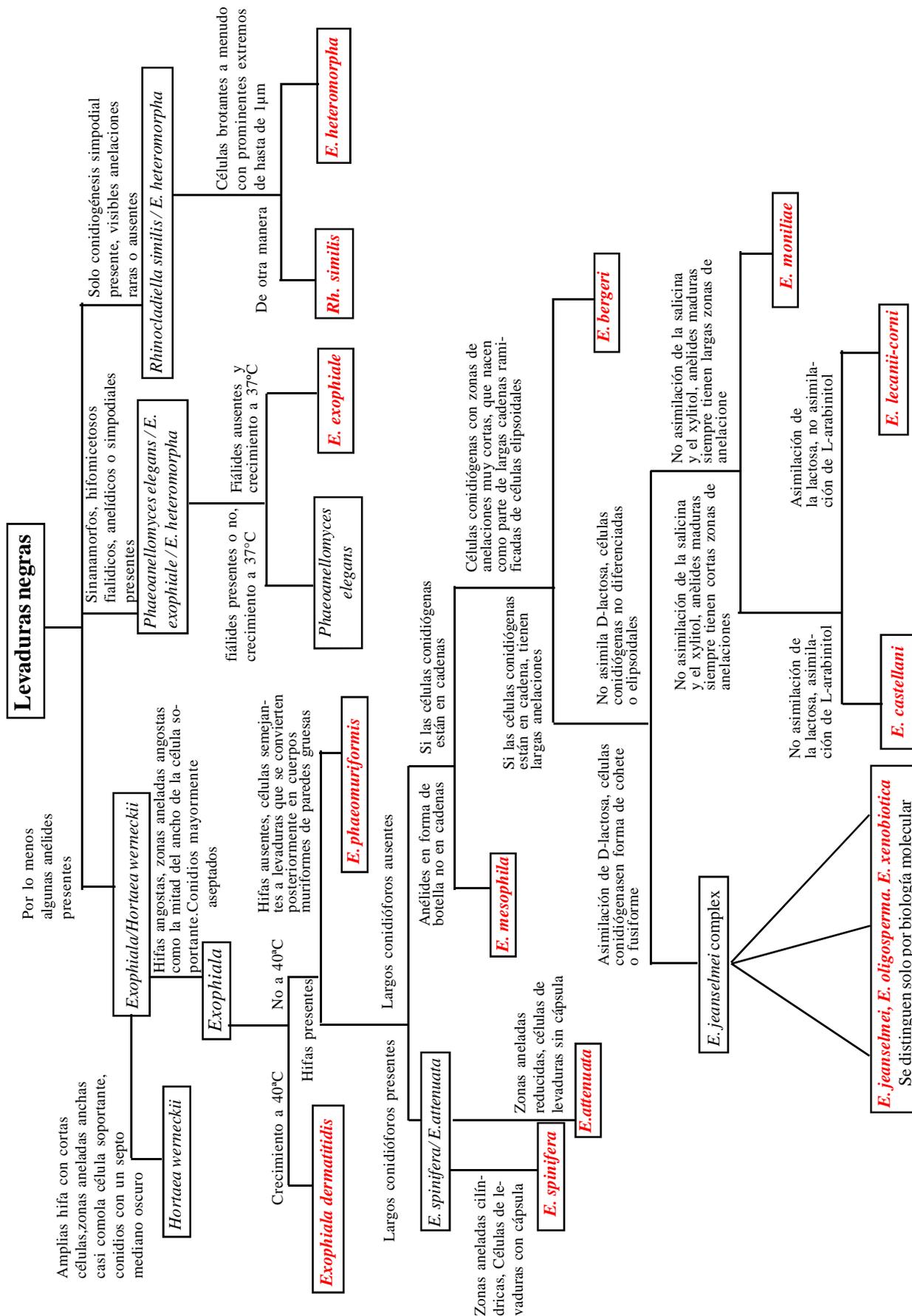


Tabla 3. Esquema de identificación de las principales especies de *Exophiala* asociadas al hombre y semejantes a levaduras negras asociadas (Zeng et al., 2007)

### Algunas especies oportunistas comunes del género *Exophiala*

***Exophiala bergeri*** Hasse & de Hoog (Fig. 3).

= *Candida nigra canadensis* Berger *et al.*

= *Torula bergeri* Langeron

**Características de cultivo:** Colonias en PDA 25°C a menudo adheridas en largas cadenas, restringidas, blandas, oliváceas-oscuras a negras; margen lobado. **Microscopía.** Células gemando abundantes, cambiando a hifas torulosas. Hifas oliváceas pálidas, 1,5-2,5  $\mu\text{m}$  de ancho, zonas aneladas cortas inconspicuas, conidios ampliamente elipsoidales, variables, mayoritariamente 3-4 x 2-3  $\mu\text{m}$ .

Esta especie es morfológicamente similar a *E. castellani* (= *E. mansonii sensu* de Hoog), de la cual se separa en base a datos moleculares. En general, las zonas aneladas son un tanto pequeñas, con menos adornos que en *E. castellani* y *E. dermatitidis* con más, como también tiene cortas anelaciones, pero estas son más anchas y con menos adornos. Fisiológicamente también se diferencia de *E. castellani* porque no asimila meso-eritritol y etanol, pero crece con D-glucuronato. *E. dermatitidis* es diferente de ambas especies por su incapacidad de crecer con nitratos, nitritos, creatina y creatinina, pero además es la única que crece a 40°C (Hasse *et al.*, 1999). Ver Tabla 3.

***Exophiala dermatitidis*** (Kano) de Hoog. (Fig. 1-4)

= *Hormiscium dermatitidis* Kano, Aichi Igakkai Zasshi

= *Fonsecaea dermatitidis* (Kano) Carrion

= *Hormiscium dermatitidis* Kano, Aichi Igakkai Zasshi

= *Hormodendrum dermatitidis* (Kano) Conant

= *Phialophora dermatitidis* (Kano) C.W. Emmons

= *Wangiella dermatitidis* (Kano) McGinnis,

**Características de cultivo:** En Agar Sabouraud Dextrosa (SDA) incubada a 28- 30°C, colonias de lento crecimiento, inicialmente negras y de aspecto levaduriforme, a menudo con un exudado café en el agar, oliváceas a grises en el tiempo y de aspecto filamentososo (ver Fig. 1). **Microscopía.** La fase inicial levaduriforme se refiere a su sinanamorfo (*Exophiala exophiale* (de Hoog) de Hoog = *Phaeococcomyces exophialae* de Hoog), el cual se caracteriza por células levaduriformes brotantes, unicelulares, ovoides a elipsoides. Las células semejantes a levaduras son hialinas de paredes delgadas cuando jóvenes, luego se pigmentan en el tiempo (dematiaceas) y de paredes gruesas al madurar. Al desarrollarse el micelio, se observan fiálides en forma de frasco con un largo y fragil collarete que puede estar presente. Conidios hialinos a café pálidos, unicelulares, elipsoidales a subcilíndricos, 2-4 x 2,3  $\mu\text{m}$ , de paredes lisas y acumulados en masas mucoides (glioconidia), en el ápice de las fiálides o sésiles sobre el micelio. Cuerpos esclerotiales pueden formarse. Cultivos que crecen hasta 40- 42°. La habilidad de asimilar melezitosa en las especies del clado *spinifera* (en el listado de Tabla 1), son de utilidad para diferenciarlas de *E. dermatitidis*.

Es la especie más termotolerante y no asimila los nitritos, ver Tabla 2 y 3).

(*E. exophialae*. = *Phaeococcomyces exophialae* de Hoog), fue introducido originalmente como una especie bajo un paraguas morfológico que cubría estrictamente células levaduriformes con algunas hifas indiferenciadas, que no se asignó a ninguna especie de *Exophiala* conocida (De Hoog, 1977). De Hoog *et al.* (1995). notaron que *E. exophialae* y *E. spinifera* son idénticas en sus patrones fisiológicos, incluyendo su habilidad de crecer a 37°C. En sus secuencias ITS, las 3 cepas conocidas de *P. exophialae* eran también estrechamente relacionadas pero significativamente

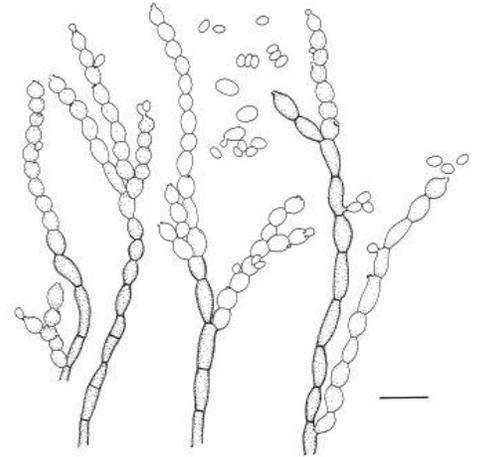


Fig.3. *E. bergeri*. Hifas toruloides y células gemando con zonas aneladas cortas (Tomado de: Haase & de Hoog, Studies in Mycology, 43: 91, 1999)

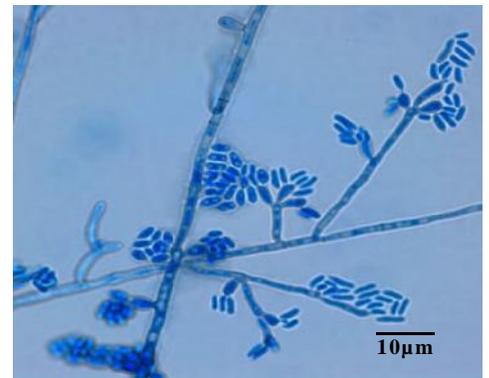


Fig.4. *E. dermatitidis*, conidióforos y conidios (Tomada de: thunderhouse4-yuri.blogspot.com/2012/07/exophiala-dermatitid - 115k)

diferentes de *E. spinifera* y se sugirió que podría haber 2 especies en el complejo (De Hoog *et al.*, 1999). La combinación en *Exophiala* se confirmó morfológicamente debido a que las 2 cepas reconocidas posteriormente como *E. exophialae*, en base a datos secuenciales, no eran estrictamente semejante a levaduras, pero producen un anamorfo anelídico consistente con el género *Exophiala*. Este anamorfo carece de estructuras características que pueden permitir su identificación basándose en la microscopía. Como diferencia de *E. spinifera*, en *E. exophialae* nunca se han encontrado conidióforos bien diferenciados. Debe recalarse, sin embargo, que pocas cepas identificadas como *E. spinifera* por sus secuencias de ITS carecen de conidióforos diferenciados (De Hoog *et al.*, 2003). La relación taxonómica entre *E. dermatitidis* y *E. mansonii* no ha sido posible confirmarla, sin embargo, los resultados de Chee & Kim, 2002 demuestran que estas 2 especies son genéticamente muy similares.

El clado *dermatitidis* incluye otras especies de *Exophiala* tales como: *E. heteromorpha*, *E. prototropha*, *E. phaeomuriformis*, *Capronia munkii*, *C. mansonii*, *C. epimyces* y *Ramichloridium mackenziei* (De Hoog *et al.*, 2011).

*E. jeanselmei* Langeron Mc Ginnis & Padhye (Fig. 5-6)

=*Torula jeanselmei* Langeron

=*Phialophora jeanselmei* (Langeron) C.W. Emmons

=*Pullularia jeanselmei* (Langeron) C.W. Dodge

=*Torula jeanselmei* Langeron

=*Exophiala jeanselmei* var. *jeanselmei*

**Características de cultivo.** En agar Sabouraud, colonias inicialmente lisas, verde-grisáceas a negras, mucoides y semejantes a levaduras, se tornan levantadas y desarrollan manojos de hifas aéreas. Reverso oliváceo a negro. **Microscopía.** Numerosas células brotantes elipsoidales semejantes a levadura usualmente presentes especialmente en cultivos jóvenes, entremezcladas entre las células semejantes a levaduras usualmente presentes, especialmente en cultivos jóvenes, entremezcladas entre las células semejantes a levaduras, se presentan células largas, infladas, subglobosas a ampliamente elipsoidales (células germinales), que dan origen a cortas y torulosas hifas que gradualmente cambian a hifas no brotantes. Células conidiógenas en hifas intercalares o en forma de cohete, con inconspicuas zonas aneladas. Conidios hialinos, lisos, de paredes delgadas, ampliamente elipsoidales, 2,6- 5,9 x 1,2-2,5  $\mu\text{m}$ , con una cicatriz basal inconspicua. Cultivos crecen a 37°C pero no a 40°C. Distribución mundial, pero principalmente en Asia.

(*E. jeanselmei*, se ha reconocido como una especie heterogénea desde mucho tiempo. Basándose en su morfología de Hoog 1977, reconoció 3 variedades que actualmente se consideran especies separadas y distantemente relacionadas (Wang *et al.*, 2001). Las cepas semejantes a *E. jeanselmei* pueden mostrar 2 diferentes fenotipos: uno anelídico, como en *Exophiala* y otro simpodial, como en *Rhinochadiella* (De Hoog, 1977). En *Rhinochadiella atrovirens* (Nannf.) de Hoog, los 2 tipos de conidiogénesis pueden observarse aún en una misma hifa. Por esta razón De Hoog *et al.* (2003), en un estudio taxonómico de especies clasificadas en *Rhinochadiella* y *Ramichloridium*, incluyendo algunos aislados no descritos, aportan nuevas especies como *Exophiala oligosperma*, *Ramichloridium basitonum* y *Rhinochadiella similis*. *Exophiala jeanselmei* se redescubre, se proponen nuevas combinaciones y se designa *Exophiala heteromorpha* para *E. jeanselmei* var. *heteromorpha*. *E. oligosperma* y *E. xenobiotica*, son fenotípicamente similares a *E. jeanselmei* y se confunden frecuentemente con este taxon, sin embargo, genéticamente son muy diferentes (Badali *et al.*, 2010). Ver Tabla 3.



Figura 5. *E. jeanselmei*. Conidios dispersos y células conidiógenas en forma de cohete.

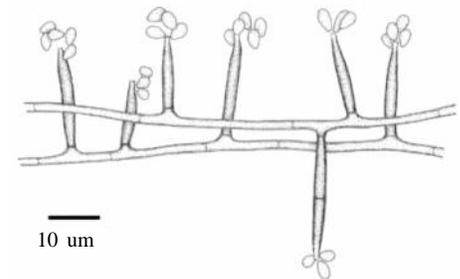


Figura 6. *Exophiala jeanselmei*, mostrando sus típicas células conidiógenas en forma de cohete en su talo maduro (Dibujo tomado de: de De Hoog *et al.*, 2003).

El clado *Jeanselmei*, contiene un amplio número de especies tales como *E. nigra*, *E. bergeri*, *E. xenobiótica*, *E. nishimurae*, *E. oligosperma*, *E. exophiale*, *E. spinifera*, *E. lecanii-corni*, *E. mesophila*, *E. castellani*, entre otros taxa relacionados (Kawasaki *et al.*, 2005; de Hoog *et al.*, 2011)

***Exophiala lecanii-corni*** (Benedek & G. Specht) Haase & de Hoog (Fig.7).

=*Torula lecanii-corni* Benedek & G. Specht: 86, 1933

=*Exophiala jeanselmei* var. *lecanii-corni* (Benedek & G. S...

=*Pullularia fermentans* var. *benedekii* E.S. Wynne & Gott,...

=*Hormodendrum negroni*

**Características de cultivo.** Colonias en SGA, restringidas, secas, aterciopeladas, en algunas zonas, pulverulentas, griseses a oliváceas.

**Microscopía.** Algunas levaduras generalmente escasas. Hifas oliváceas pálidas, profusamente ramificadas, que en su parte apical presentan coherentes cadenas de células conidiógenas en forma de barril de hasta 6  $\mu\text{m}$  de ancho, interconectadas con delgados y anchos septos. Las cadenas se elongan acropetalmente desde una ancha base. Cicatrices conidiales amplias y planas, que producen pocos conidios en forma basípeta o mas o menos en orden simpodial se tornan de color café. Conidios ampliamente elipsoidales, 5,5 -9 x 3-4,5  $\mu\text{m}$ , continuos o con un un septo delgado, subhialinos, que con el tiempo se tornan café oscuros y de paredes gruesas. Células infladas semejante a clamidosporas hasta 15  $\mu\text{m}$ , ocasionalmente presentes. Temperatura maxima de crecimiento 36°C (debil).

(De Hoog, 1977), introdujo algunas variedades de *E. jeanselmei*, que actualmente se reconocen como especies separadas como; var. *lecanii-corni*, var. *heteromorpha* (ver Hasse *et al.*, 1999; De Hoog *et al.*, 2006). Ver Tabla 3.

***Exophiala xenobiotica*** de Hoog, Zeng, HARRAK & D. A. Sutton (Fig.8-9).

**Características de cultivo.** Colonias en PDA y MEA incubdas a 27°C por 14 d., restringidas, circulares, que se inician al tercer día, planas, oliváceas, negras, mucosas, con el centro oliváceo-gris y márgenes planos, a los 14 días se hacen umbonadas, aterciopeladas, oliváceas-grises, con un centro café-gris. Reverso oliváceo-negro en MEA, negro en PDA, sin pigmentos difusibles. **Microscopía.** Células gemando inicialmente abundantes, oliváceas-pálidas, elipsoidales, 5-6 x 2,5-3  $\mu\text{m}$ , sin capsula en tinta china, a menudo infladas que en el tiempo se transforman en ampliamente elipsoidales. Células germinativas café de aproximadamente 7-10 x 3-5  $\mu\text{m}$ , que a menudo originan una corta e irregular zona anelada. Hifas oliváceas a café, 1,3- 2  $\mu\text{m}$  de ancho, irregularmente septadas cada 7-28  $\mu\text{m}$ . Anastomosis abundantes, conidioforos con 1-7 células, que nacen en ángulo agudo o derecho desde hifas crecientes, con el mismo color de la hifa, a menudo ramificadas. Células conidiógenas en forma de limón o fusiformes, con una irregular zona anelada. Conidios que se adhieren en pequeños grupos, subhialinos, obovoidales, 3,3- 4 x 1,6-2  $\mu\text{m}$ . Clamidosporas esféricas, subhialinas de hasta 13  $\mu\text{m}$ , pueden estar presentes. Teleomorfos ausentes en el tiempo. Temperatura: óptimo 30°C, maxima 33-36°C.

*E. xenobiotica* pertenece al clado 3 y es parafilética a *E. spinifera*, *E. jeanselmei* y *E. oligosperma* (De Hoog *et al.*, 2006). Al igual que *E. jeanselmei* y *E. oligosperma*, la especie *E. xenobiotica* tiene células conidiógenas fusiformes insertadas lateralmente en las hifas, con una única zona anelada terminal, que es a menudo irregularmente acampanada. La especie es indistinguible de *E. oligosperma* y de las colonias inmaduras de *E. jeanselmei* en morfología y fisiología. Las células conidiógenas maduras de *E. jeanselmei* nacen en ángulo recto desde hifas progresivas y son algo o más oscuras que el talo remanente (De Hoog *et al.* 2000). De hecho, *E. xenobiotica* ha sido aislada solo excepcionalmente de animales, todos

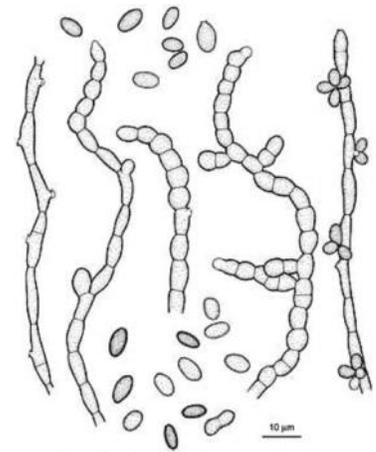


Figura 7. *E. lecanii-corni*. Conidios elipsoidales, con mas o menos producción de anélides; frecuentemente se observan cadenas de células en forma de barril. (Figura tomada de: De Hoog *et al.*, 2000)

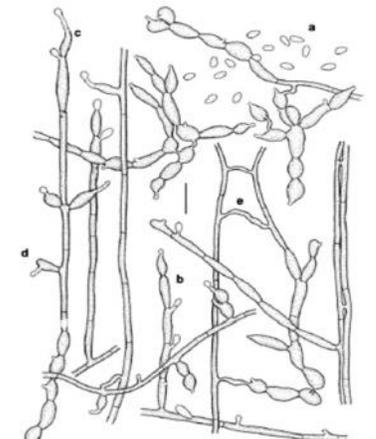


Figura 8. *E. xenobiotica*. a. conidios, b. conidioforos, c. células conidiógenas, e. anastomosis Barra 10  $\mu\text{m}$ . (Tomado de. de Hoog *et al.* 2006)



Figura 9. *E. xenobiótica* en PDA a 25°C, conidios y células conidiógenas (Tomada de: drmtl.org/data/121010011j.pdf.

日皮会誌 : 121 (1), 11-16, 2011 (平成 23)

los hospedadores de hecho, son de sangre caliente. Sin embargo, los síntomas clínicos son predominantemente y moderadamente cutáneos. Varias de las cepas ambientales derivan de ambientes húmedos, como fluidos de diálisis, desinfectantes de instrumental de endoscopia y de pisos de baño. Las cepas resisten la luz UV, sobreviven varias descontaminaciones con ácido paracético y peróxido de hidrógeno, así como puede subsistir a pH 1 (Hölker *et al.*, 2003). *E. xenobiotica* y *E. oligosperma*, son las especies más frecuentes como oportunistas en humanos que causan infecciones sistémicas y cutáneas (Zeng *et al.* 2007).

***Exophiala spinifera*** (H.S. Nielsen & Conant) McGinnis (Fig. 10-11)

= *Phialophora spinifera* H.S. Nielsen & Conant

= *Rhinochadiella spinifera* (H.S. Nielsen & Conant) de Hoog

**Características de cultivo.** Colonias inicialmente mucoides y semejantes a levaduras negras, que se tornan solevantadas, desarrollando cordones de micelio aéreo en el tiempo, finalmente se tornan atriciopeladas a vellosas en textura. Reverso oliváceo negro. **Microscopía.** Conidióforos únicos o ramificados, erectos o suberectos, semejantes a espinas, con más bien una pared gruesa y pigmentada de café. Conidios formados en sucesión basípeta sobre *peg* laterales que nacen apicalmente o lateralmente en ángulo agudo de los conidióforos, semejante a espinas o desde hifas indiferenciadas. Los *peg* conidiógenos son 1-3  $\mu\text{m}$  de largo, que se adelgazan levemente hacia el ápice e imperceptiblemente anelados. Conidios unicelulares, subhialinos, lisos, de paredes delgadas, subglobosos a elipsoidales, 1,2-2,9 x 1,8-2,5  $\mu\text{m}$ , agregados en racimos en el ápice de cada anélide. Se presentan típicamente hifas toruloides y células semejantes a levadura con conidios secundarios.

Los estudios moleculares por Vitale & de Hoog (2002), al reexaminar *E. spinifera*, reconocieron que el clado contiene varias especies con más o menos células conidiógenas diferenciadas: *E. spinifera* y *E. attenuata* son muy similares morfológicamente y se distinguen mejor por análisis genéticos, sin embargo, esta última es una distante contraparte de *E. spinifera* y se ubica fuera de su clado. Las células conidiógenas son predominantemente anelídicas y erectas, conidióforos multicelulares se presentan tan oscuros como las hifas soportantes. No crece a 40°C. En *E. spinifera*, las largas zonas aneladas son claramente visibles, con anelaciones con depósitos, mientras en *E. attenuata* las zonas aneladas son inconspicuas y degeneradas. *E. jeanselmei* y *E. oligosperma*, tienen células conidiógenas no septadas en forma de cohete, levemente oscuras. *E. spinifera*, es causa poco frecuente de feohifomicosis en pacientes inmunodeprimidos. En pacientes sanos la infección se puede desarrollar tras la implantación traumática del hongo.

***Exophiala oligosperma*** Calendron ex De Hoog & Tintelno (Fig. 12-13-14).

= *Melanchnelus oligospermus* Calendron

**Características de las colonias.** Colonias restringidas en PDA a 28°C después de 10 días; inicialmente mucoides y levemente arrugadas en el centro, posteriormente desarrollan micelio aéreo flocoso oliváceo-gris a café-negro. Reverso oliváceo-negro. Colonias en MEA, aterciopeladas, oliváceas-grises y secas, generalmente con una insignificante fase levaduriforme. Sin pigmento difusible en ambos medios. **Microscopía.** Células brotantes abundantes, oliváceas pálidas, ampliamente elipsoidales, 3 x 2,5  $\mu\text{m}$ , sin cápsula en tinta china, a menudo infladas, que se desarrollan en células café que germinan de forma ampliamente elipsoidales, 6 x 5  $\mu\text{m}$ , que a menudo originan zonas aneladas cortas e irregulares. Hifas pálidas oliváceas a café, a veces infladas, 1,5 a 3,2  $\mu\text{m}$  de ancho, irregularmente septadas cada 20 a 40  $\mu\text{m}$ . Células conidiógenas que generalmente nacen en ángulo agudo como

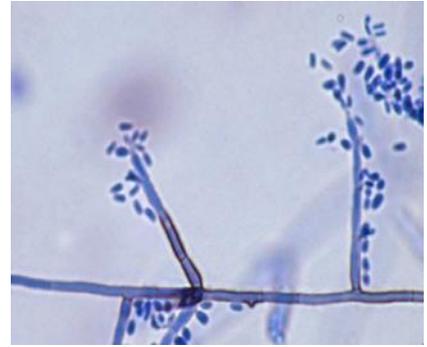


Figura 10. *E. spinifera*, conidióforos, zonas aneladas y conidios (Figura tomada de: University of Adelaide, Mycology Online).

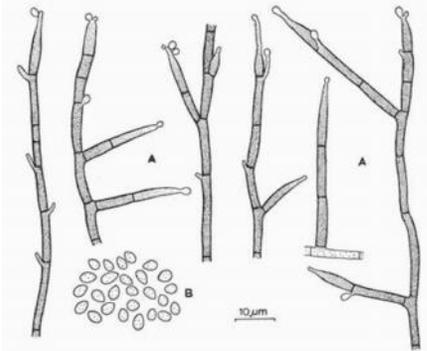


Figura 11. *Exophiala spinifera*, A aparatos conidiales, B Conidios (Tomada de: De Hoog, 1977)

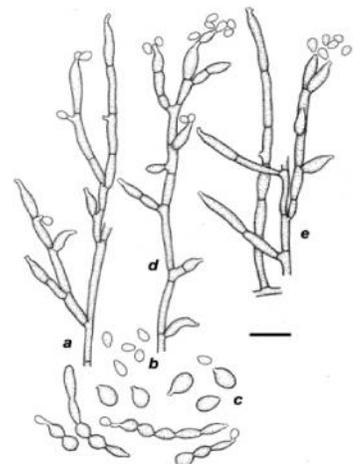


Figura 12. *E. oligosperma* CBS 245.49, mostrando el aparato conidial (a y e), conidios (b) y células germinando (c). (d) *E. jeanselmei* UTMB, mostrando su inmaduro aparato conidial. Barra 10  $\mu\text{m}$ . (Tomado de: De Hoog *et al.*, 2003).

parte de un aparato conidial poco diferenciado, también nacen en ángulo recto desde hifas progresivas. Ramas conidiales son del mismo color de la hifa o solo levemente oscuras en una a 3 células; la última célula tiene forma de cohete o asciende angostándose en forma de cohete o asciende angostándose en forma cilíndrica, con zonas aneladas irregularmente. Conidios que adhieren en pequeños grupos de color subhialino, ovoidales, 3- 5x 2,2- 3,2  $\mu\text{m}$ . Clamidosporas esféricas, subhialinas hasta 13  $\mu\text{m}$  en diámetro pueden estar presentes. Teleomorfo desconocido. No crece a 35°C.

Las cepas ambientales se agrupan en este clado y la mayoría se obtienen desde sustancias con bajos nutrientes o sustratos azucarados, tales como la miel, silicona o sobre superficies húmedas en materiales inertes, en saunas o piscinas. Muchos casos reportados como nosocomiales (infecciones cerebrales, keratitis, bursitis, micetoma, etc.), se originaron por aguas de hospitales contaminadas causando fungemias por *E. jeanselmei*, (Nucci et al., 2002), posteriormente fueron clasificadas como *E. oligosperma* por secuencias de ITS. Lo que demuestra una aparente unión entre la contaminación por agua y su oportunismo en humanos. A semejanza de los miembros del grupo *E. jeanselmei*, tienen células conidiógenas en forma de cohete insertadas lateralmente en las hifas con una única zona anelada terminal que a menudo es irregularmente desarrollada. La especie puede ser fenéticamente similar a *E. jeanselmei* y se confunde generalmente con este taxón. Cuando las 2 especies son menos diferenciadas, pueden ser morfológicamente indistinguibles, sin embargo, en sus características de cultivo, las células conidiógenas de *E. jeanselmei*, nacen en ángulo recto desde hifas progresivas y son un tanto más oscuras que el micelio remanente. Las secuencias de ITS, permiten separar claramente las 2 especies, una situación que es el diagnóstico estándar para las levaduras negras. Muchas cepas de *E. oligosperma*, son fuertemente semejantes a levaduras y por ende no son morfológicamente distintivas. Las zonas aneladas en *E. oligosperma* es corta e irregular, mientras en *E. jeanselmei* es pronunciada y que se va estrechando, con anelaciones que son prácticamente invisibles a la luz del microscopio *E. nishimurae* es morfológicamente idéntica a *E. oligosperma* y también produce grandes clamidosporas, sin embargo, no asimila eritritol (Vitale & de Hoog, 2002), a diferencia de *E. oligosperma* y *E. jeanselmei* (De Hoog et al., 1995). (Ver también De Hoog et al., 2003 y Tabla 3).

Pequeña reseña morfológica del los principales integrantes del grupo *E. jeanselmei*

***E. jeanselmei*.** Células conidiógenas maduras en forma de cohete, levemente más oscuras que las hifas de soporte, con zonas aneladas que se adelgazan hacia el ápice.

***E. oligosperma*.** Células conidiógenas maduras que permanecen del mismo color que las hifas soportantes

y pueden ser intercalares y laterales, las últimas pueden tener forma de frasco o cohete. Las zonas aneladas tienen la apariencia de inconspicuas cicatrices planas.

***E. nishimurae*.** Tiene la similar morfología que *E. oligosperma*, sin embargo, se presentan grandes células semejantes a clamidosporas.

***E. xenobiotica*.** Un genotipo segregante del complejo *E. jeanselmei* con células conidiógenas menos melaninizadas.

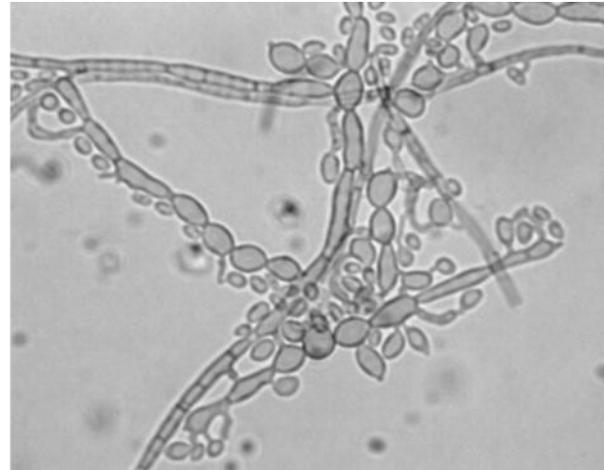


Figura 13. *E. oligosperma*. Hifas verdaderas (en lo alto), células infladas de pseudohifas (izquierda) y aneloconidios desde prominentes locus conidiógenos intercalares (derecha) (Figura tomada de: Bossler et al., 2003).



Figura 14. *E. oligosperma* en agar escamas de papa durante 16 días a 25°C (Figura tomada de: Bossler et al., 2003).

## REFERENCIAS

Badali, H; Najafzadeh, MJ; van Esbroeck M, et al., (2010) The clinical spectrum of *Exophiala jeanselmei*, with a case report and in vitro antifungal susceptibility of the species. Med. Mycol. 48:318-327

Biedunkiewicz A. & Schulz, A. (1012). Fungi of the genus *Exophiala* in tap water - potential etiological factors of phaeohyphomycoses. Mikologia Lekarska 19:23-26

- Boeger, W.A.; Pie, R.M.; Ostrensky, A. & Patella L.** (2005). Lethargic crab disease: multidisciplinary evidence supports a mycotic etiology. *Memorias Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 100:161-167
- Boeger, W.A.; Pie, R.M.; Vicente, V.; Ostrensky, A.; Hungria, D.; Castilho, G.G.** Histopathology of the mangrove land crab *Ucides cordatus* (Ocypodidae) affected by lethargic crab disease. *Diseases of Aquatic Organisms* 78:73-81
- Bossler, A.D.; Richter, S.S.; Chavez, A.J. et al.,** (2003). *Exophiala oligosperma* causing olecranon bursitis. *J. Clin. Microbiol.* 41:4779-4782
- Calvo, E.; Pastor, F.J & Guarro, J.** (2010). Antifungal therapies in murine disseminated phaeohyphomycoses caused by *Exophiala* species. *J. Antimicrob. Chemother.* 65:1455-1459
- Carmichael, J.W.** (1966). Cerebral mycetoma of trout due to a Phialophora-like fungus. *Sabouraudia* 6:120-123
- Chee, H.Y. & Kim, Y-K.** (2002). Molecular Analysis of *Exophiala* Species Using Molecular Markers. *Mycobiology* 30:1-4
- De Hoog, G. S.** (1977). *Rhinocladiella* and allied genera. *Stud. Mycol.* 15:1-144
- De Hoog, G. S., A. H. G. Gerrits van den Ende, J. M. J. Uijthof, and W. A. Untereiner.** 1995. Nutritional physiology of type isolates of currently accepted species of *Exophiala* and *Phaeococcomyces*. *Antonie Leeuwenhoek* 68:43-4
- De Hoog, G. S., & G. Haase.** 1993. Nutritional physiology and selective isolation of *Exophiala dermatitidis*. *Antonie Leeuwenhoek* 64:17-26.
- De Hoog, G. S.; J. M. J. Uijthof.; A. H. G. Gerrits van den Ende.; M. J. Figge.; X. O. Weenink.** (1997). Comparative rDNA diversity in medically significant fungi. *Microbiol. Cult. Collect.* 13:39-48
- De Hoog, G. S.; Takeo, K.; Yoshida, S.; Gottlich, E.; Nishimura, K.; Miyaji, M.** (1994). Pleoanamorphic life cycle of *Exophiala (Wangiella) dermatitidis*. *Antonie Leeuwenhoek* 65:143-153
- De Hoog, G. S.; Poonwan, N. & Gerrits A.H.G van den Ende.** (1999). Taxonomy of *Exophiala spinifera* and its relationship to *E. jeanselmei*. *Stud. Mycol.* 43:133-142
- De Hoog, G. S., J. Guarro, J. Gene´, & M. J. Figueras.** (2000). Atlas of clinical fungi, 2nd ed. Centraalbureau voor Schimmel-cultures, Utrecht, The Netherlands. Universitat Rovira y Virgili, Reus, Spain.
- De Hoog, G. S.; Vicente, E.; Caligiorne, R.B.; Kantarcioglu, B.; Tintelnot, K.; Gerrits A.H.G. van den Ende.; Haase.G.** (2003). Species diversity and polymorphism in the *Exophiala spinifera* clade containing opportunistic black yeast-like fungi. *J. Clin. Microbiol.* 41:4767-4778
- De Hoog, G. S.; Zeng, J.S.; Harrak, M. J. & Sutton, D.A.** (2006). *Exophiala xenobiotica* sp. nov., an opportunistic black yeast inhabiting environments rich in hydrocarbons. *Antonie Leeuwenhoek* 90:257-268
- De Hoog, G.S.; Vicente, V.A.; Najafzadeh, M.J.; Harrak, M.J.; Badali, H.; Seyedmousavi, S.** (2011). Waterborne *Exophiala* species causing disease in cold-blooded animals. *Persoonia* 27:46-72
- Florent, M.; Le, J-L.B.; Dea, G-H. et al.,** (2012). Phaeohyphomycosis due to *Exophiala xenobiotica* as a cause of fungal arthritis in an HIV-infected patient. *Medical Mycology* 50:513-517
- Gerrits van den Ende, A.H.G. & Hoog, G.S. de.** (1999). Variability and molecular diagnostics of the neurotropic species *Cladophiala-ophora bantiana*. *Studies in Mycology* 43:151-162
- Göttlich, E.; Lubbe, W. van der.; Lange, B.,; Fiedler, S.; Melchert, I. et al.** (2002). Fungal flora in groundwater-derived public drinking water. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 205:269-279
- Kawasaki, M.; Anzawa, K.; Tanabe, H. et al.,** (2005). Intra-species variation of genotypes in *Exophiala jeanselmei* isolated from patient in Japan. *Jpn. J. Med. Mycol.* 46:261-265
- Haase, G.; Sonntag, L.; Melzer-Krick, B. & De Hoog, G.S.** (1999). Phylogenetic inference by SSU-gene analysis of members of the Herpotrichiellaceae with special reference to human pathogenic species. *Stud. Mycol.* 43:80-97
- Harris, J.E.; Sutton, D.A.; Rubin, A. et al.,** (2009). *Exophiala spinifera* as a Cause of Cutaneous Phaeohyphomycosis: Case Study and Review of the Literature. *Med. Mycol.* 47:87-93
- Hölker, U.; Bend, J.; Pracht, R.; Müller, T.; Tetsch, L.; De Hoog, G. S.** (2003). *Hortaea acidophila*, a new acidophilic black yeast from lignite. *Antonie van Leeuwenhoek* 86:287-294
- Hong, K.H.; Jeong Won Kim, J.W.; Jang, S.J. et al.,** (2009). Eunsil Yu2 and Eui-Chong Kim1 Liver cirrhosis caused by *Exophiala dermatitidis* *J. Med. Mycol* 58:674-677
- Horre, R. & de Hoog, G.S.** (1999). Primary cerebral infections by melanized fungi: a review. *Stud. Mycol.* 43:176-193
- Kawasaki, M.; Anzawa, K.; Tanabe, H.; Mochizuki, T.; Ishizaki, H.; Nishimura, K.** (2005). Intra-species variation of genotypes of *Exophiala jeanselmei* isolated from patients in Japan. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi* 46:261-265.

- Langvad, F.; Pedersen, O.; Engjom, K.** (1985). A fungal disease caused by *Exophiala* sp. nov. in farmed Atlantic salmon in Western Norway. In: Ellis AE (ed), Fish and shellfish pathology. Academic Publishers, London.
- Li, D.M.; Li, R.Y.; Hoog GS de, Wang, Y.X. & Wang, D.L.** (2009). *Exophiala asiatica*, a new species from a fatal case in China. Medical Mycology 47:101-109.
- Lian, X. & de Hoog, G.S.** (2010). Indoor wet cells harbour melanized agents of cutaneous infection. Med . Mycol. 48:622-628.
- Liu, S.M.; & Siah, S.P.** (2011). *Exophiala*. In: Molecular detection of human fungal pathogen (Liu, D. Editor) CRS Press. Chapter 31:247-256
- Matos, T.; de Hoog, G.S.; de Boer, A.G.; de Crom, I.; Haase, G.** (2002). High prevalence of the neurotrope *Exophiala dermatitidis* and related oligotrophic black yeasts in sauna facilities. Mycoses 45:373-377
- Matsumoto, T.; Matsuda, T.; McGinnis, M. R. & Ajello, L.** (1993). Clinical and mycological spectra of *Wangiella dermatitidis* infections. Mycoses 36:145-155
- Morio, F.; Le Berre, J.-Y.; Garcia-Hermoso, D., et al.,** (2012). Phaeohyphomycosis due to *Exophiala xenobiotica* as a cause of fungal arthritis in an HIV-infected patient Med. Mycol. DOI: 10.3109/13693786.2011.648218
- Naka, W.; Harada, T.; Nishikawa, T. & Fukushima, R.** (1986). A case of chromoblastomycosis with special reference to the mycology of the isolated *Exophiala jeanselmei*. Mykosen 29:445-452
- Neumeister, B.; Zollner, T.M.; Krieger, D.; Sterry, W.; Marre, R.** (1995). Mycetoma due to *Exophiala jeanselmei* and *Mycobacterium chelonae* in a 73-year-old man with idiopathic CD4 T lymphocytopenia. Mycoses 38:271-276
- Nucci, M.; Akiti, T.; Barreiros, G.; Silveira, F.; Revankar, S.G.; Wickes, B.L.; Sutton, D.A.; Patterson, T.F.** 2002. Nosocomial outbreak of *Exophiala jeanselmei* fungemia associated with contamination of hospital water. Clin. Infect. Dis. 34:1475-1480
- Ozawa, Y.; Suda, T.; Kaida, Y., et al.,** (2007). A case of bronchial infection of *Wangiella dermatitidis*. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 45:907-911 (en Japonés).
- Oztas, E.; Odemis, B.; Kekilli, M.; Kurt, M et al.,** (2009). Systemic phaeohyphomycosis resembling primary sclerosing cholangitis caused by *Exophiala dermatitidis*. J. Med. Microbiol. 58:1243-1246
- Pedersen, O.A. & Langvad, F.** (1989). *Exophiala psychrophila* sp. nov., a pathogenic species of the black yeasts isolated from Atlantic salmon. Mycological Research 92:153-156
- Porteous, N.B.; Grooters, A.M.; Redding, S.W. et al.,** (2003). Identification of *Exophiala mesophila* Isolated from Treated Dental Unit Waterlines. J. Clin. Microbiol. 41:3885-3889
- Prenafeta-Boldú, F.X.; Summerbell, R. & Hoog, G.S. de.** (2006). Fungi growing on aromatic hydrocarbons: biotechnology's unexpected encounter with biohazard? FEMS Microbiological Reviews 30:109-130
- Saccardo PA.** 1883. Sylloge Fungorum (Abellini) 2:288
- Satow, M.M.; Attili-Angelis, D.; de Hoog, G.S. et al.,** (2008). Selective factors involved in oil flotation isolation of black yeasts from the environment. Stud. in Mycol. y 61:157-163
- Saunte DM, Tarazooie B, Arendrup MC, Hoog GS de.** (2011). Melanized fungi in skin and nail: it probably matters. Mycoses. doi:10.1111/j.1439-0507.2011.02055.x.
- Suh, M.K.; Lee, H.C.; Kim, D.M.; Ha, G.Y.; Choi, J.S.** (2012). M. Molecular Phylogenetics of *Exophiala* Species Isolated from Korea. Ann. Dermat. 24:287-294
- Tintelnot, K.; De Hoog, G. S.; Thomas, E.; Steudel, W.-I.; Huebner, K.; Seeliger, H.P.R.** (1991). Cerebral phaeohyphomycosis caused by an *Exophiala* species. Mycoses 34:239-244
- Tseng, P. H.; Lee, P.; Tsai, T. H. & Hsueh, P. R.** (2005). Central venous catheter-associated fungemia due to *Wangiella dermatitidis*. J. Formos. Med. Assoc. 104:123-126
- Vicente, VA.; Attili-Angelis, D.; Pie, M.R.; Queiroz-Telles, F; Cruz, L.M, Najafzadeh, M.J.; Hoog, G.S. de.; Pizzirani-Kleine, A.R.** (2008). Environmental isolation of black yeast-like fungi involved in human infection. Studies in Mycology 61:137-144
- Vitale, R. G., & G. S. De Hoog.** (2002). Molecular diversity, new species and antifungal susceptibilities in the *Exophiala spinifera* clade. Med. Mycol. 40:545-556
- Wang, L.; Yokoyama, K.; Miyaji, M. & Nishimura, K.** (2001). Identification, classification, and phylogeny of the pathogenic species *Exophiala jeanselmei* and related species by mitochondrial cytochrome b gene analysis. J. Clin. Microbiol. 39:4462-4467
- Woo, C.Y.P.; Ngan, H.I.A.; Chris C. C.; Tsang, C.C.C. et al.,** (2013). Clinical Spectrum of *Exophiala* Infections and a Novel *Exophiala* Species, *Exophiala hongkongensis*. J. Clin. Microbiol. 51:260-267
- Yurlova, N.A. & de Hoog, G.S.** (2002). Exopolysaccharides and capsules in human pathogenic *Exophiala* species. Mycoses 45:443-448
- Zalar, P.; Novak, M.; de Hoog, G.S.; Gunde-Cimerman, N.** (2011). Dishwashers— a man-made ecological niche accommodating human opportunistic fungal pathogens. Fungal Biol. 115:997-1007

**Zeng, J.S.; Sutton, D.A.; Fothergill, A.W.; Rinaldi, M.G.; Harrak, M.J.; de Hoog, G. S.** (2007) .Spectrum of Clinically Relevant *Exophiala* Species in the United States. J Clin. Microbiol. 45:3713-3720

**Zeng, J.S & De Hoog, G.S.** (2008). *Exophiala spinifera* and its allies: diagnostics from morphology to DNA barcoding. *Med Mycol* 46:193-208.

**Zhao, J.; Zeng, J.; Hoog, G.S. de.; Attili-Angelis, D.; Prenafeta-Boldú, F.X.** (2010). Isolation of black yeasts by enrichment on atmospheres of monoaromatic hydrocarbons. *Microbial Ecology* 60:149-156

### CONFLICTO DE INTERESES

El Autor declara no tener conflictos de intereses.