

Taxonomía de los hongos patógenos humanos

Ana
Alastruey-Izquierdo

anaalstruey@isciii.es

Servicio de Micología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III. Carretera de Majadahonda a Pozuelo Km. 2 28220, Majadahonda, Madrid España.

RESUMEN

El número de infecciones por hongos ha aumentado mucho en las últimas dos décadas. El aumento de la población susceptible ha producido un aumento también del número de especies capaces de causar infecciones. Aunque los más frecuentes siguen siendo *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*, cada vez son más las infecciones causadas por otros hongos. Este aumento del número de especies está produciendo un mayor interés por la taxonomía de estos microorganismos. Las herramientas clásicas de identificación (estudio de las características micro y macroscópicas y pruebas bioquímicas) ya no son suficientes para la correcta identificación de las especies patógenas y por tanto se está extendiendo el uso de las herramientas moleculares. Esto ha producido grandes cambios en la taxonomía de hongos patógenos en los últimos años. Así, géneros tan conocidos como *Aspergillus* o *Cryptococcus* están en constante cambio y se están describiendo especies

nuevas. Otros como *Absidia* se han disgregado en varios géneros (*Absidia*, *Lichtheimia* y *Lentamyces*). Estos estudios están permitiendo también, la reclasificación de algunas especies en otros géneros, como *Rhizomucor variabilis* que ha pasado al género *Mucor*.

INTRODUCCIÓN

Los hongos son organismos eucariotas heterótrofos con pared celular compuesta principalmente por quitina. Tienen una distribución universal y una gran capacidad de adaptación como demuestra su presencia en condiciones extremas como desiertos, profundidades marinas o en zonas con altas radiaciones^{1,2}. Juegan un papel fundamental en el ciclo ecológico ya que son los principales responsables de la descomposición de la materia orgánica. Algunas especies de hongos son muy apreciadas en gastronomía y otros se utilizan para la producción de pan, cerveza y vino y pueden producir compuestos antibióticos como la penicilina. Sin embargo, un

cada vez mayor número de hongos son capaces de causar infecciones tanto en plantas como en animales y humanos. Anualmente los hongos son los responsables de la pérdida de más de 125 toneladas de alimentos, causando pérdidas económicas cercanas a 50.000 millones de euros³ Además han sido responsables de la muerte de grandes comunidades de anfibios⁴, insectos⁵ y murciélagos⁶. En humanos pueden causar infecciones que van desde superficiales (como la candidiasis vaginal o el pie de atleta) a diseminadas (candidiasis diseminada o Aspergilosis) con tasas de morbi-mortalidad elevadas. Las infecciones humanas causadas por hongos han aumentado mucho en los últimos años, esto se ha explicado por el aumento de la población susceptible de padecer estas infecciones y el avance de las herramientas diagnósticas. Aunque los agentes etiológicos más frecuentes siguen siendo *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*, cada vez es mayor el número de especies capaces de causar infecciones en humanos⁷⁻¹⁰ y por tanto cada vez es mayor el interés por una correcta identificación.

Tradicionalmente la descripción y clasificación de especies de hongos se ha basado en la observación de los caracteres fenotípicos. Los caracteres morfológicos y en ocasiones propiedades bioquímicas, han sido clásicamente, las herramientas empleadas para describir especies. Con la llegada de la era genómica y la disponibilidad de los métodos moleculares para la identificación de los hongos, se han desarrollado numerosos estudios taxonómicos que han implicado cambios importantes en la taxonomía de este grupo. Aunque no existe un consenso para la delimitación de especies en hongos, el concepto de reconocimiento filogenético de especie (PSR: Phylogenetic species recognition)¹¹ ha demostrado ser de gran utilidad en este tipo de estudios⁷⁻¹⁰. Este método se basa en la secuenciación de varias zonas del genoma y su posterior análisis mediante métodos filogenéticos. La aplicación del PSR ha permitido analizar en mayor profundidad este grupo de organismos.

Nomenclatura de hongos

El ciclo de vida de un hongo puede tener diferentes formas de reproducción. A la forma sexual del hongo se le llama teleomorfo, y a la forma asexual anamorfo. Tradicionalmente la descripción de especies de hongos se ha realizado mediante la observación de las estructuras de reproducción, y por tanto anamorfos y teleomorfos han sido designados con nombres distintos. Así, un mismo organismo puede tener dos nombres distintos como *Candida krusei*, cuyo teleomorfo es *Pichia kudriavzevii*. Además en algunas especies se da la particularidad que puede haber dos formas asexuales que se propagan independientemente, llamadas sinanamorfos. Así el género *Scedosporium* tiene un sinanamorfo, *Graphium*, y un teleomorfo *Pseudallescheria* con estructuras de reproducción distintas pero genéticamente iguales. Actualmente, la comunidad micológica está haciendo un esfuerzo por simplificar la nomenclatura de hongos. La «Declaración de Ámsterdam en nomenclatura fúngica»¹² surgió en el año 2011 con el objetivo de simplificar el sistema de nomenclatura actual. Este grupo de micólogos de todo el mundo reconoció la nece-

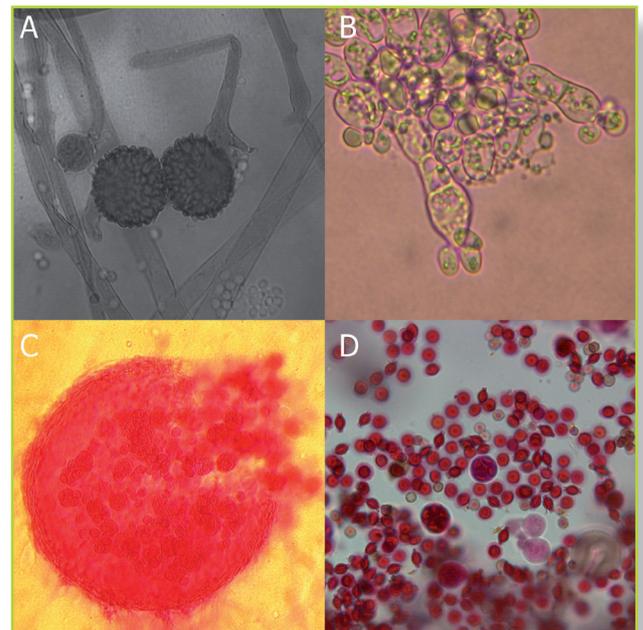
sidad de definir un solo nombre para cada especie de hongo y sentaron las bases para el cambio que se llevará a cabo en los próximos años.

CAMBIOS TAXONÓMICOS EN HONGOS PATÓGENOS HUMANOS

Los hongos patógenos humanos se encuentran en tres divisiones dentro del reino de los hongos: Zygomycota (zigomicetos), Ascomycota (ascomicetos) y Basidiomycota (basidiomicetos). Los estudios taxonómicos realizados en los últimos años han cambiado por completo algunos géneros con importancia clínica. A continuación se reflejan algunos de los cambios taxonómicos relevantes acontecidos en dichos grupos en los últimos años.

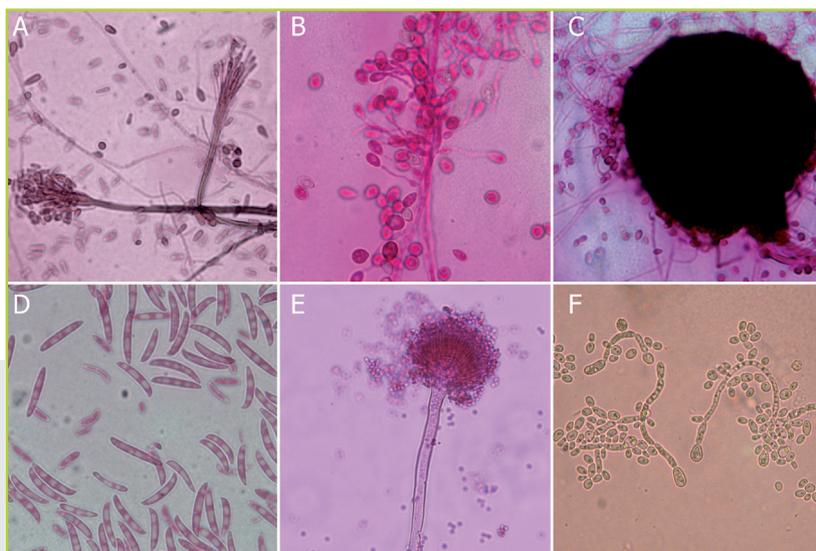
Zigomicetos

Los zigomicetos son uno de los grupos de hongos más antiguos. Se caracterizan por poseer micelios cenocíticos no tabicados y reproducción sexual mediante zigosporas. Recientes estudios han demostrado que este grupo de hongos no tiene un ancestro común y por tanto es polifilético y artificial desde el punto de vista taxonómico^{13,14}. La mayoría de las especies se encuentran dentro del orden mucorales que también alberga a la mayor parte de las especies con relevancia clínica. Los zigomicetos del orden mucorales causan infecciones graves, de rápida evolución y frecuentemente fulminantes en pacientes inmunodeprimidos. Las especies más frecuentes



Formas de reproducción sexual en Zygomycetos (A) Basidiomicetos (B) y Ascomicetos (C y D).

Estructuras de reproducción en ascomicetos: anamorfos de *Scedosporium* (A y B), *Fusarium* (D), *Aspergillus* (E) y *Candida* (F). Teleomorfo de *Scedosporium* (C).



pertenecen al género *Rhizopus*, aunque otras especies de los géneros: *Mucor*, *Rhizomucor*, *Lichtheimia*, *Apophysomyces*, *Saksenaia*, *Cunninghamella*, *Cokeromyces* y *Syncephalastrum* también producen infecciones en humanos¹⁵.

El género *Lichtheimia* es el tercer género en importancia clínica dentro de los mucorales siendo responsable del 5% de los casos de mucormicosis¹⁶. La identificación morfológica de los aislados consideraba que una sola especie, *Absidia corymbifera*, tenía importancia clínica. La utilización de métodos moleculares, además de fisiológicos y morfológicos, propuso la creación de un nuevo género, *Mycocladius*, en el que incluyeron a las especies termotolerantes de *Absidia* entre las que se encuentra *A. corymbifera* que pasó a llamarse *Mycocladius corymbifer*¹⁷. Posteriormente el género *Mycocladius* se cambió por el de *Lichtheimia*¹⁸. La aplicación del PSR apoyado por caracteres morfológicos y fisiológicos, resolvieron que la especie *Lichtheimia corymbifera* era en realidad un complejo formado por dos especies *L. corymbifera* y *L. ramosa*. Ambas especies han sido aisladas de muestras clínicas⁷.

El género *Apophysomyces* fue descrito en muestras de suelo del norte de la India, ha sido también aislado de infecciones humanas en individuos inmunocompetentes. Estudios polifásicos incluyendo estudios morfológicos, fisiológicos y la filogenéticos, demostraron que en realidad *A. elegans* era un complejo de especies formado al menos por cuatro especies distintas: *A. elegans*, *A. ossiformis* (caracterizado por poseer esporangiosporas en forma de hueso), *A. trapeziformis* (esporangiosporas trapezoidales) y *A. variabilis* (esporangiosporas de forma variable)¹⁹.

El género *Mucor*, da nombre al orden y es el que cuenta con un mayor número de especies. Álvarez y colaboradores^{20,21} confirmaron que la especie *Rhizomucor variabilis*, como ya señalaban estudios previos, pertenecía en realidad al género *Mucor* y se denominó *Mucor irregularis*^{20,21}. Este mismo grupo describió dos nuevas especies de *Mucor* a partir de muestras aisladas en muestras clínicas: *M. velutinosus* y *M. ellipsoideus*²¹.

Ascomicetos

Los ascomicetos se caracterizan por tener hifas tabicadas y producir ascosporas endógenas en ascas. Pueden ser unicelulares o pluricelulares. Son la división más grande dentro del reino de los hongos y también la que cuenta con un mayor número de patógenos humanos, entre ellos *C. albicans* y *A. fumigatus* son las especies oportunistas más frecuentes en muestras clínicas. *Aspergillus* es un hongo ubicuo que puede causar desde alergias a infecciones diseminadas en pacientes inmunodeprimidos. El género incluye unas 175 especies, de las que más de 20 causan infecciones en humanos^{22,23}. *A. fumigatus* es la especie más frecuentemente asociada a las aspergilosis invasora. Sin embargo, numerosos estudios han demostrado el aumento de la incidencia de otras especies de *Aspergillus*^{24,25}. Los estudios taxonómicos han revelado que muchas especies son en realidad complejos de especies, denominándose a estos grupos «secciones» (o «complejos»). Los patógenos humanos más frecuentes en este género dan nombre a cuatro secciones: *Fumigati* (*A. fumigatus*), *Nigri* (*A. niger*), *Terrei* (*A. terreus*) y *Flavi* (*A. flavus*). Dentro de la sección *Fumigati* se han descrito varias especies crípticas²⁶ que además tienen un patrón de resistencia a los antifúngicos diferente²⁷ por lo que su identificación es de gran relevancia en clínica. Lo mismo ocurre con la sección *Usti* y *Nigri*, en las que se han descrito varias especies patógenas humanas^{10,28}. La presencia de dichas especies crípticas en muestras clínicas está aun siendo estudiada, pero algunos estudios apuntan una prevalencia de alrededor del 10%²⁹.

Las especies del género *Fusarium* son frecuentes patógenos de plantas, sin embargo, en los últimos años ha aumentado mucho el número de infecciones causadas por especies de este género en humanos. *Fusarium solani* y *Fusarium oxysporum* son las especies más preponderantes aunque las infecciones causadas por otras especies son cada vez más frecuentes^{30,31}. Los análisis filogenéticos

empleando varios genes como el factor de elongación alfa, la b tubulina, la calmodulina o la RNA polimerasa II, han revelado la existencia de numerosas especies crípticas dentro de cada morfoespecie, denominándose a estos grupos de especies «complejos». *F. solani* representa un complejo formado por más de 45 especies de las cuales al menos 20 han sido asociadas con infecciones humanas^{32,33}. De la misma forma, existen los complejos de especies de *F. oxysporum*, *F. incarnatum-equiseti*, *F. dimerum* y *F. chlamyosporum*.

En los últimos años el número de infecciones causadas por las especies del género *Scedosporium* ha aumentado considerablemente por lo que es considerado un hongo emergente. Las especies con mayor relevancia clínica son *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans* que producen una gran variedad de infecciones, desde cutáneas y subcutáneas a diseminadas en individuos inmunodeprimidos. Durante años se pensó que la forma sexual de *S. apiospermum* era *Pseudallescheria boydii*, pero en los últimos años se ha demostrado que son dos especies distintas muy próximas genéticamente denominadas *S. apiospermum* (teleomorfo *Pseudallescheria apiosperma*) y *Scedosporium boydii* (teleomorfo *P. boydii*). La aplicación de técnicas moleculares también ha demostrado que *S. apiospermum* es un complejo de especies y ha permitido la descripción de algunas especies nuevas como *Scedosporium aurantiacum* y *Scedosporium dehoogii* también presentes en muestras clínicas^{34,35}.

El género *Candida* está formado por organismos unicelulares pertenecientes al grupo de las levaduras. La especie *C. albicans* causa la mayor parte de las infecciones en humanos, pero otras especies como *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. krusei* se aíslan también de manera frecuente en muestras clínicas. *C. parapsilosis* es un patógeno nosocomial que aparece frecuentemente en neonatos, pacientes trasplantados y pacientes con nutrición parenteral. Es la segunda especie en frecuencia en España³⁶. Tras varios estudios reflejando la variabilidad intraespecífica en este grupo se describieron dos nuevas especies, *C. orthopsilosis* y *C. metapsilosis*³⁷. De la misma manera, *C. glabrata*, segunda especie en frecuencia en otros países como EE.UU. o Dinamarca^{38,39}, se ha disgregado en un complejo de especies y se han descrito dos taxones nuevos: *C. bracariensis*⁴⁰ y *C. nivariensis*⁴¹.

de *Cryptococcus* se clasifican en serotipos (A, B, C, D y AD) según la reactividad de la cápsula con suero de conejo⁴², el serotipo A corresponde con *C. neoformans* var. *grubii*, el D con *C. neoformans* var. *neoformans* y los serotipos B y C con *C. neoformans* var. *gattii*. Diferencias ecológicas, epidemiológicas, patológicas, bioquímicas y genéticas permitieron convertir la variedad *gattii* en una nueva especie *C. gattii* con *F. bacillispora* como forma sexual⁴³, manteniendo las variedades *neoformans* y *grubi* con *F. neoformans* como teleomorfo.

CONCLUSIÓN

La llegada de la era genómica y con ella la aplicación de las técnicas moleculares ha permitido el desarrollo de numerosos estudios taxonómicos. El uso de las herramientas moleculares en dichos estudios está generando grandes cambios en el sistema de clasificación de los hongos patógenos humanos produciéndose una constante descripción y reclasificación de especies. Dichas especies son en ocasiones indistinguibles mediante los métodos clásicos y además, presentan diferentes perfiles de sensibilidad a los antifúngicos lo que pone de manifiesto la importancia de una correcta clasificación que solo se puede llevar a cabo gracias a los estudios taxonómicos previos.

REFERENCIAS

- 1 Dadachova E, Bryan RA, Huang X, Moadel T, Schweitzer AD, Aisen P, et al. Ionizing radiation changes the electronic properties of melanin and enhances the growth of melanized fungi. *PLoS One* 2007;2(5):e457.
- 2 Vaupotic T, Veranic P, Jenoe P, Plemenitas A. Mitochondrial mediation of environmental osmolytes discrimination during osmoadaptation in the extremely halotolerant black yeast *Hortaea werneckii*. *Fungal Genet Biol* 2008 Jun;45(6):994-1007.
- 3 Fisher MC, Henk DA, Briggs CJ, Brownstein JS, Madoff LC, McCraw SL, et al. Emerging fungal threats to animal, plant and ecosystem health. *Nature* 2012 Apr 12;484(7393):186-94.
- 4 Fisher MC, Garner TW, Walker SF. Global emergence of *Batrachochytrium dendrobatidis* and amphibian chytridiomycosis in space, time, and host. *Annu Rev Microbiol* 2009;63:291-310.
- 5 Bromenshenk JJ, Henderson CB, Wick CH, Stanford MF, Zulich AW, Jabbour RE, et al. Iridovirus and microsporidian linked to honey bee colony decline. *PLoS One* 2010;5(10):e13181.
- 6 Blehert DS, Hicks AC, Behr M, Meteyer CU, Berlowski-Zier BM, Buckles EL, et al. Bat white-nose syndrome: an emerging fungal pathogen? *Science* 2009 Jan 9;323(5911):227.
- 7 Alastruey-Izquierdo A, Hoffmann K, de Hoog GS, Rodríguez-Tudela JL, Voigt K, Bibashi E, et al. Species recognition and clinical relevance of the zygomycetous genus *Lichtheimia* (syn. *Absidia* pro parte, *Mycocladius*). *J Clin Microbiol* 2010 Jun;48(6):2154-70.
- 8 Balajee SA, Gribskov JL, Hanley E, Nickle D, Marr KA. *Aspergillus lentulus* sp. nov., a new sibling species of *A. fumigatus*. *Eukaryot Cell* 2005 Mar;4(3):625-32.
- 9 Gilgado F, Cano J, Gene J, Guarro J. Molecular phylogeny of the *Pseudallescheria boydii* species complex: proposal of two new species. *J Clin Microbiol* 2005 Oct;43(10):4930-42.

Basidiomicetos

Los basidiomicetos se caracterizan por producir basidiosporas en basidios como forma de reproducción sexual. Son uno de los grupos más evolucionados de hongos, a este grupo pertenecen las setas comestibles. El género *Cryptococcus* se compone de organismos unicelulares encapsulados que pueden vivir tanto en el ambiente como en animales. Son los responsables de la criptococosis que es una micosis sistémica causada por el complejo de especies *C. neoformans*-*C. gattii*. *C. neoformans* era hasta hace unos años una única especie compuesta por tres variedades: *neoformans*, *grubi* y *gattii*, con dos teleomorfos asociados *Filobasidiella neoformans* y *Filobasidiella bacillispora*. Las cepas

10. Varga J, Houbraken J, Van Der Lee HA, Verweij PE, Samson RA. *Aspergillus calidoustus* sp. nov., causative agent of human infections previously assigned to *Aspergillus ustus*. Eukaryot Cell 2008 Apr;7(4):630-8.
11. Taylor JW, Jacobson DJ, Kroken S, Kasuga T, Geiser DM, Hibbett DS, et al. Phylogenetic species recognition and species concepts in fungi. Fungal Genet Biol 2000 Oct;31(1):21-32.
12. Hawksworth DL, Crous P, Redhead SA, Reynolds DR, Samson RA, Seifert KA, Taylor J, et al. The amsterdam declaration on fungal nomenclature. IMA Fungus. 2011 Jun;2(1):105-12.
13. Hibbett DS, Binder M, Binder MF, Bischoff JF, Blackwell M, Blackwell MF, Cannon PF, Eriksson O, Eriksson OE, Huhndorf S, et al. A higher-level phylogenetic classification of the Fungi. Mycol Res. 2007 May;111(Pt 5):509-47.
14. James TY, Kauff FF, Schoch CL, Matheny PB, Hofstetter VF, Cox CJ, Celio G, et al. Reconstructing the early evolution of Fungi using a six-gene phylogeny. Nature. 2006 Oct 19;443(7113):818-22.
15. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in Human Disease. Clinical Microbiology Reviews 2000 Apr 1;13(2):236-301.
16. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 2005 Sep 1;41(5):634-53.
17. Hoffmann K, Discher S, Voigt K. Revision of the genus *Absidia* (Mucorales, Zygomycetes) based on physiological, phylogenetic, and morphological characters; thermotolerant *Absidia* spp. form a coherent group, *Mycocladiaceae* fam. nov. Mycol Res 2007 Oct;111(Pt 10):1169-83.
18. Hoffmann K, Walther G, Voigt K. *Mycocladus* vs. *Lichtheimia*: a correction (*Lichtheimiaceae* fam. nov., *Mucorales*, *Mucoromycotina*). Mycol Res 2009 Mar;113(3):275-8.
19. Guarro JF, Chander JF, Alvarez E, Stchigel A, Robin KF, Dalal UF, et al. *Apophysomyces variabilis* infections in humans. Emerg Infect Dis. 2011 Jan;17(1):134-5.
20. Alvarez E, Sutton DA, Cano J, Fothergill AW, Stchigel A, Rinaldi MG, et al. Spectrum of zygomycete species identified in clinically significant specimens in the United States. J Clin Microbiol 2009 Jun;47(6):1650-6.
21. Alvarez E, Cano J, Stchigel AM, Sutton DA, Fothergill AW, Salas V, et al. Two new species of *Mucor* from clinical samples. Med Mycol 2011 Jan;49(1):62-72.
22. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 2002 Apr 1;34(7):909-17.
23. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. Blood 2002 Dec 15;100(13):4358-66.
24. Richardson M, Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. Clin Microbiol Infect 2008 May;14 Suppl 4:5-24.
25. Balajee SA, Kano R, Baddley JW, Moser SA, Marr KA, Alexander BD, et al. Molecular identification of *Aspergillus* species collected for the Transplant-Associated Infection Surveillance Network. J Clin Microbiol 2009 Oct;47(10):3138-41.
26. Samson RA, Hong S, Peterson SW, Frisvad JC, Varga J. Polyphasic taxonomy of *Aspergillus* section *Fumigati* and its teleomorph *Neosartorya*. Stud Mycol 2007;59:147-203.
27. Alcazar-Fuoli L, Mellado E, Alastruey-Izquierdo A, Cuenca-Estrella M, Rodriguez-Tudela JL. *Aspergillus* section *Fumigati*: antifungal susceptibility patterns and sequence-based identification. Antimicrob Agents Chemother 2008 Apr;52(4):1244-51.
28. Panackal AA, Imhof A, Hanley EW, Marr KA. *Aspergillus ustus* infections among transplant recipients. Emerg Infect Dis 2006 Mar;12(3):403-8.
29. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). Clin Infect Dis 2010 Apr 15;50(8):1101-11.
30. Ferrer C, Alío J, Rodríguez A, Andreu M, Colom F. Endophthalmitis caused by *Fusarium proliferatum*. J Clin Microbiol 2005 Oct;43(10):5372-5.
31. Guarro J, Rubio C, Gene J, Cano J, Gil J, Benito R, et al. Case of keratitis caused by an uncommon *Fusarium* species. J Clin Microbiol 2003 Dec;41(12):5823-6.
32. O'Donnell K, Sutton DA, Fothergill A, McCarthy D, Rinaldi MG, Brandt ME, et al. Molecular phylogenetic diversity, multilocus haplotype nomenclature, and in vitro antifungal resistance within the *Fusarium solani* species complex. J Clin Microbiol 2008 Aug;46(8):2477-90.
33. Zhang N, O'Donnell K, Sutton DA, Nalim FA, Summerbell RC, Padhye AA, et al. Members of the *Fusarium solani* species complex that cause infections in both humans and plants are common in the environment. J Clin Microbiol 2006 Jun;44(6):2186-90.
34. Gilgado F, Cano J, Gene J, Guarro J. Molecular phylogeny of the *Pseudallescheria boydii* species complex: proposal of two new species. J Clin Microbiol 2005 Oct;43(10):4930-42.
35. Gilgado F, Cano J, Gene J, Sutton DA, Guarro J. Molecular and phenotypic data supporting distinct species statuses for *Scedosporium apiospermum* and *Pseudallescheria boydii* and the proposed new species *Scedosporium dehoogii*. J Clin Microbiol 2008 Feb;46(2):766-71.
36. Peman JF, Canton E, Quindós GF, Eraso E, Alcoba JF, Guinea JF, et al. Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. J Antimicrob Chemother. 2012 May;67(5):1181-7.
37. Tavanti AF, Hensgens LA, Ghelardi E, Ghelardi E, Campa MF, Senesi S. Genotyping of *Candida orthopsilosis* clinical isolates by amplification fragment length polymorphism reveals genetic diversity among independent isolates and strain maintenance within patients. J Clin Microbiol. 2007 May;45(5):1455-62.
38. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev. 2007 Jan;20(1):133-63.
39. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. Curr Opin Crit Care. 2010 Oct;16(5):445-52.
40. Correia AF, Sampaio PF, James S, Pais C. *Candida bracarenensis* sp. nov., a novel anamorphic yeast species phenotypically similar to *Candida glabrata*. Int J Syst Evol Microbiol. 2006 Jan;56(Pt 1):313-7.
41. Alcoba-Florez JF, Mendez-Alvarez S, Cano J, Cano JF, Guarro JF, Perez-Roth, del Pilar Arevalo M. Phenotypic and molecular characterization of *Candida nivariensis* sp. nov., a possible new opportunistic fungus. J Clin Microbiol. 2005 Aug;43(8):4107-11.
42. Evans EE. The antigenic composition of *Cryptococcus neoformans*. I. A serologic classification by means of the capsular and agglutination reactions. J Immunol. 1950 May;64(5):423-30.
43. Kwon-Chung KJ, Boekhout T, Fell JW, Diaz M. Proposal to conserve the name *Cryptococcus gattii* against *C. hondurianus* and *C. bacillisporus* (Basidiomycota, Hymenomycetes, Tremellomycetidae). Taxon 2002;51:804-6.