

FUNGEMIAS POR *Pichia anomala* EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS HOSPITALIZADOS

(*Fungaemias by Pichia anomala in immunocompromised hospitalized
pediatric patients*)

Rosa Runco^{1,2} & Raquel Salim¹

1. Cátedra de Micología. Instituto de Microbiología «Dr. Luis C. Verna». Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia - Universidad Nacional de Tucumán. Ayacucho 491. (4000) San Miguel de Tucumán. R. Argentina.
2. Laboratorio de Micología del Hospital del Niño Jesús. Pasaje Hungría 750. (4000) San Miguel de Tucumán. R. Argentina.
e-mail: rqsalim@unt.edu.ar

Palabras clave: *Pichia anomala*, fungemia, pacientes pediátricos .

Key words: *Pichia anomala*, fungaemia, paediatric patients

RESUMEN

Pichia anomala es una levadura oportunista emergente, ocasionalmente responsable de graves infecciones hospitalarias en lactantes y niños inmunocomprometidos. En este trabajo describimos la presencia de *P. anomala* en sangre de 13 niños cateterizados en el Hospital del Niño Jesús de Tucumán (Argentina), en un periodo de 5 años. Estos representan el 9,71% de 350 muestras de sangre de pacientes pediátricos internados en unidades de terapia intermedia, cuidados intensivos y sala de oncología.

P. anomala fue tan frecuente como *Candida tropicalis* en los hemocultivos examinados en el período en estudio. Teniendo en cuenta que la manipulación frecuente de catéteres y su uso prolongado favorecen el desarrollo de fungemia causadas por esta levadura, creemos imprescindible realizar mayores estudios epidemiológicos para determinar su real importancia clínica.

INTRODUCCION

La fungemia es la invasión de los hongos en el torrente circulatorio. Cuando un hongo crece en un hemocultivo, este aislamiento suele ser representativo de fungemia verdadera en más del 90% de los casos (1, 24). Es una enfermedad grave que compromete la vida del paciente y que afecta principalmente a inmunocomprometidos por desórdenes hematológicos, neoplasias,

ABSTRACT

Pichia anomala is an opportunistic emerging yeast, occasionally responsible for serious hospital infections both in lactating babies and in immunocompromised children. We describe herein the presence of *P. anomala* in the blood of thirteen catheterized children which was detected at the Hospital del Niño Jesús de Tucumán (Argentina), within a 5-year period. The above cases represent 9.71% out of the 350 blood samples collected from pediatric patients admitted in intermediate therapy, intensive care and oncology wards.

P. anomala was as frequent as *Candida tropicalis* in the blood cultures under examination during the period of study. Considering that repeated catheter manipulation and prolonged use favour the development of fungaemia caused by this yeast, we think it is most necessary to carry out further epidemiological studies to assess its real clinical significance

trasplantes, infección por el VIH o enfermos sometidos a múltiples maniobras terapéuticas, entre los que destacan el catéter intravenoso central o periférico, la nutrición parenteral, la intubación y la administración de antibióticos de amplio espectro y/o de inmunosupresores. Del mismo modo se encuentran en riesgo los lactantes prematuros o con muy bajo peso al nacer y los niños internados en unidades de cuidados intensivos (2,5,6,8,12,27).

El término candidemia hace referencia principalmente al aislamiento en sangre de especies

pertenecientes al género *Candida*, que, por otra parte, son la causa más frecuente de fungemia. La candidemia es una infección micótica de origen hospitalario en la gran mayoría de los casos, tal como lo demuestran los resultados de numerosos estudios realizados en todo el mundo. (1,8,21,22,24,27). Su alta morbimortalidad es atribuida, en parte, al tiempo prolongado de internación del enfermo. Aunque los registros de mortalidad por candidemia son menores en pacientes pediátricos que en adultos, el reconocimiento de factores de riesgo, así como la detección temprana y el tratamiento oportuno de estas infecciones son las claves para reducir el peligro de mortalidad.

Estas micosis pueden tener un origen endógeno, a partir de la microbiota colonizante, o bien exógeno, a través de la piel, catéter o la alimentación parenteral. Se han comunicado numerosos trabajos que dan cuenta de hallazgos de infecciones producidas a través de las manos contaminadas del personal médico, enfermeras y auxiliares, infusiones, aparatos biomédicos, así como el medio ambiente hospitalario contaminado (7). Igualmente, múltiples investigaciones, han determinado que las especies del género *Cándida* comúnmente colonizan catéteres por lo que se les atribuye responsabilidad en las fungemias hospitalarias (3,4,6,11,22).

En los Estados Unidos las especies del género *Candida* representan el cuarto grupo más común de microorganismos que con mayor frecuencia se aíslan de sangre de pacientes hospitalizados y son responsables del 8% de todas las septicemias (1,9,21,24,27).

En la última década la incidencia de infecciones causadas por *Candida* spp. incluyendo *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, y *C. krusei* ha aumentado en relación a la incidencia de fungemias causadas por *C. albicans* (1,2,5,14,20,21,27). Las candidemias producidas *Candida* spp. han constituido alrededor del 50% de todos los aislamientos de *Candida* que se han documentado en los últimos años (5,6,14).

Al mismo tiempo, se ha observado un incremento importante de aislamientos de otras especies fúngicas que hasta el momento habían sido consideradas inocuas (3,7,10,11,12). La aparición de especies de *Pichia* como un patógeno oportunista parece coincidir con este aparente cambio epidemiológico.

El género *Pichia* incluye varias especies, las más conocidas son *P.anomala* (Hansen) Kurtzman, *P. guilliermondii* y *P. ohmeri*. Es el teleomorfo de varias especies de *Candida*, produce ascosporas y taxonómicamente se ubica en la Clase **Hemiascomycetes**, Orden **Saccharomycetales**, Familia Endomycetaceae (Saccharomycetaceae). Los Endomycetes pueden producir la fase sexual en medios micológicos comunes o necesitar medios especiales de esporulación como el agar extracto de malta (MEA) y el agar-V8. Las levaduras producen de 1-4

ascosporas por asco, con forma de sombrero. Las ascosporas adoptan una disposición tetraédrica o lineal en ascos persistentes o evanescentes (13).

A pesar de haber sido considerado un hongo contaminante, inocuo, algunas especies del género *Pichia* actualmente son calificadas como hongos patógenos invasivos, que pueden afectar tanto a pacientes inmunocomprometidos como a individuos inmunocompetentes que presentan factores de riesgo para esta infección. Las infecciones por especies de *Pichia* son capaces de producir lesiones en la mucosa oral, tracto urinario, aparato respiratorio, endocarditis y fungemias transitorias que pueden comprometer la vida del paciente.

Desde el primer caso clínico documentado en 1958, se reconocen a nivel mundial, numerosos casos, fundamentalmente de infecciones hematológicas y colonización de catéteres. La particularidad de estos hallazgos es su incidencia en niños internados en unidades de terapia intermedia o cuidados intensivos (3, 4, 7, 11, 15, 17, 18, 25, 26, 28).

Pichia anomala (anteriormente *Hansenula anomala*) es el teleomorfo de *Candida pelliculosa*. Es una levadura de vida libre que ha sido aislada de diversos ambientes: suelo, vegetales, jugos de frutas y en medios con alto contenido en azúcares. Es un contaminante habitual en la industria cervecera. Puede encontrarse como microbiota comensal o transitoria en piel, garganta, tracto digestivo y tracto respiratorio del hombre (19).

P. anomala surgió como un patógeno hospitalario produciendo diversas formas clínicas: endocarditis, enteritis, enfermedad pulmonar intersticial y otras micosis invasivas (3, 19, 26). Además ha sido detectada en un brote de fungemia nosocomial en niños de ambos sexos, de 1 mes a 14 años de edad, internados en unidades de cuidados intensivos (7).

El presente trabajo tiene la finalidad de informar el aislamiento en cultivos puros y reiterados de estas levaduras en hemocultivos de pacientes pediátricos inmunocomprometidos hospitalizados y evaluar la importancia clínica de las infecciones por *P. anomala*.

MATERIALES Y METODOS

Todas las muestras de sangre fueron sembradas en frascos para hemocultivo pediátrico bifásico (Britania) con 24 h de incubación a 37°C. Cuando se detectó la presencia de levaduras en la coloración de Gram, fueron remitidas al laboratorio de Micología. Estas muestras, previamente aireadas a través del tapón mediante la colocación de una aguja hipodérmica estéril durante 24 h a 37°C fueron centrifugadas a 3000 r.p.m. durante 10 min. El pellet fue sembrado en Agar Sabouraud-glucosado

con penicilina (50 U.I./ml) y estreptomina (80 mg/ml) e incubado a 37°C durante 48 h.

Para la identificación de las levaduras aisladas se emplearon las pruebas convencionales de formación de tubos germinativos, producción de clamidoconidios, desarrollo en CHROMagar-Candida (Hardy Lab.), Candifast (International Microbio IM) para zimogramas y API-32 C (bioMérieux) para auxonogramas. Para observar producción de ascosporas las levaduras aisladas fueron subcultivadas en Agar Extracto de Malta 5% (Britania) e incubadas a 28°C durante 7 días.

P. anomala fue identificada sobre la base de su incapacidad para producir ureasa y formar tubos germinativos, así como por su patrón de fermentación y de asimilación de azúcares y la producción de ascos con uno a cuatro ascosporas con forma de sombrero (13). La coloración de Kinyoun fue usada para la observación microscópica de ascos y ascosporas que se visualizan de coloración rojiza.

Para valorar la sensibilidad a los antifúngicos 'in vitro' se utilizaron paralelamente dos procedimientos: **a)** el método de macrodilución en caldo (documento de referencia M27-A estandarizado por el NCCLS para levaduras), para determinar la concentración inhibitoria mínima y **b)** la técnica de difusión en agar con tabletas de antifúngicos Neo-Sensitabs (Rosco Diagnóstica).

Por el método de macrodilución se probó la actividad de Anfotericina B (Squibb, N.J.), Itraconazol, Ketoconazol (Janssen), 5-Fluorocitosina (Sigma) y Fluconazol (Pfizer). Estos antifúngicos, en forma de polvo, fueron disueltos convenientemente. Anfotericina B, Itraconazol y Ketoconazol son insolubles en agua por lo que se utilizó dimetilsulfóxido (DMSO) para su disolución. 5-Fluorocitosina y Fluconazol fueron disueltos en agua destilada estéril. El medio de cultivo utilizado fue el RPMI 1640 con glutamina sin bicarbonato sódico (Sigma) tamponado con ácido morfolino propano sulfónico (MOPS) 0,164 M (Sigma) a pH 7,0.

Para la realización de la técnica de difusión de tabletas de antifúngicos Neo-Sensitabs, se utilizó el medio

B (10mg), Ketoconazol (15 mg), Fluconazol (25mg), Itraconazol (10 mg) y 5-Fluorocitosina (1mg). La sensibilidad de las levaduras se determinó en función del diámetro de las zonas de inhibición (en mm) producido por la difusión del antifúngico en el medio de cultivo sólido.

El control se realizó utilizando la cepa testigo de *P. anomala* N° 8 enviada por del Departamento de Micología del Instituto de Enfermedades Infecciosas «Dr. Carlos Malbrán».

RESULTADOS

En el lapso de Noviembre de 1999 a Noviembre de 2004 se procesaron 350 muestras de sangre provenientes de pacientes pediátricos internados en unidades de terapia intermedia, cuidados intensivos y sala de oncología del Hospital del Niño Jesús de Tucumán (Argentina).

Del total de los hemocultivos estudiados se aislaron levaduras en 134 muestras (38,28%). El 90,29% de los cultivos correspondieron a especies de *Candida* y el 9,71% a *Pichia anomala*.

El orden de frecuencia de las especies aisladas fue: 56 *C. albicans* (41,79%); 34 *C. parapsilosis* (25,37%); 13 *C. tropicalis* (9,71%); 12 *C. glabrata* (8,95%) y 6 *C. krusei* (4,47%) (Tabla 1). Se observó una franca dominancia de especies *no-C.albicans* (58,21%) sobre *C. albicans* (41,79%).

Pichia anomala se aisló en sangre de 13 pacientes representando el 9,71%, con igual frecuencia que *C. tropicalis*, superando en porcentaje al aislamiento de *C. glabrata* y *C. krusei* (Tabla 1).

En ningún caso hemos encontrado la existencia de una fungemia causada por dos o más especies de hongos

Los trece casos de fungemia por *Pichia anomala* se presentaron en niños de 2 meses a 11 años de edad, cuatro de sexo femenino y nueve masculinos, todos con enfermedad de base grave. Los pacientes presentaron una variedad de condiciones predisponentes como indica la Tabla 2. En ningún caso fue posible predecir clínicamente

Tabla 1. Incidencia de levaduras aisladas en el período Noviembre 1999 - Noviembre 2004

Agentes etiológicos	Años					Total	(%)
	99-2000	2000-01	2001-02	2002-03	2003-04		
<i>C. albicans</i>	10	15	7	14	10	56	41,79
<i>C. parapsilosis</i>	4	8	5	9	8	34	25,37
<i>C. tropicalis</i>	2	3	2	2	4	13	9,71
<i>C. glabrata</i>	1	5	3	2	1	12	8,95
<i>C. krusei</i>	1	1	2	1	1	6	4,47
<i>P. anomala</i>	2	1	3	4	3	13	9,71
Total	20	33	22	32	27	134	100,00

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes relacionados con los aislamientos de *P. anomala*

Edad	Sexo	Enfermedad de base	Factores de riesgo y terapia predisponente
2 meses	M	Leucemia	Catéter venoso Quimioterapia Nutrición parenteral
11 años	F	Osteomielitis	Catéter venoso Antibioticoterapia de amplio espectro Nutrición parenteral
6 años	M	Osteosarcoma	Catéter venoso Quimioterapia Nutrición parenteral
4 años	M	Cirugía abdominal	Catéter central Antibioticoterapia de amplio espectro Nutrición parenteral
7 años	M	Cirugía cardiovascular	Catéter venoso Antibioticoterapia de amplio espectro Nutrición parenteral
3 meses	F	Bajo peso	Catéter Nutrición parenteral
6 meses	F	Bajo peso	Catéter Nutrición parenteral
9 años	M	Leucemia	Catéter venoso Inmunosupresores Nutrición parenteral
11 años	M	Cirugía abdominal	Catéter venoso Antibioticoterapia de amplio espectro Nutrición parenteral
8 años	M	Trasplante de médula ósea	Catéter venoso Inmunosupresores Nutrición parenteral
5 años	M	VIH (+)Cirugía pulmonar	Catéter central Antibioticoterapia de amplio espectro Nutrición parenteral
7 años	F	Meningitis	Catéter venoso Antibioticoterapia de amplio espectro Nutrición parenteral
9 años	M	Leucemia	Catéter venoso Inmunosupresores Nutrición parenteral

la del paciente, razón por la que las muestras fueron enviadas sólo para análisis bacteriológico.

Todas las cepas de *P. anomala* aisladas resultaron sensibles a los antifúngicos ensayados tanto mediante el método de macrodilución en caldo como el Neo-Sensitabs.

DISCUSION

En la actualidad y coincidiendo con el desarrollo de nuevas técnicas para el diagnóstico y el tratamiento de

crobianos cada vez más potentes, la incidencia de fungemias ha ido aumentando progresivamente, asociada a nuevos factores predisponentes (24).

Las infecciones por levaduras han adquirido una gran importancia en las últimas décadas debido no sólo a su mayor frecuencia en pacientes inmunodeprimidos o enfermos sometidos a técnicas diagnósticas y terapéuticas invasivas, sino también a la aparición de formas clínicas diseminadas y a su alta morbimortalidad. Paralelamente se ha observado un incremento en la aparición de nuevas

especies patógenas, distintas de las habituales, muchas veces difíciles de diagnosticar y tratar (3,10,16,24).

Se ha considerado que la aparición e incremento de estas levaduras patógenas emergentes se relaciona no sólo con la alteración de las defensas del huésped sino con ciertas características de patogenicidad de estas especies y su aumento a la resistencia a los antifúngicos, especialmente a derivados azólicos (10,14,16,23), lo que hace necesario efectuar estudios de sensibilidad *in vitro* para predecir la eficacia de éstos, antes de instaurar un tratamiento.

Entre las nuevas especies de levaduras emergentes como patógenas humanas se encuentran *Malassezia furfur*, *Trichosporon asahii*, *Rhodotorula* spp., *Pichia anomala* y especies distintas a *C. albicans* como *C. lusitaniae*, *C. olmi*, *C. norvegensis*, *C. valida*, *C. dublinensis* y otras (10). Incluso aquellas que eran consideradas contaminantes ambientales o solamente de importancia industrial tales como *C. utilis* y *C. lipolytica*, actualmente son detectadas como agentes de fungemia, onicomicosis y enfermedad sistémica (12, 16, 20, 23).

En este estudio presentamos la primera comunicación de infecciones por *P. anomala* que emerge como un patógeno nosocomial aislado sólo en hemocultivos de pacientes pediátricos internados en el Hospital del Niño Jesús de Tucumán (Argentina).

Coincidentemente con otros autores (1, 2, 5, 14, 20, 21), *C. albicans* es el patógeno predominante, sin embargo, es muy significativo el número de infecciones por especies no-*C. albicans* (58,21%) incluyendo a *P. anomala* en nuestro medio. Una hipótesis que formulan Chakrabarti *et al.* (7), es que este cambio en la distribución de las especies puede deberse al aumento en el número de infecciones causadas por especies nuevas y con una mayor resistencia demostrada a los agentes antifúngicos. Sin embargo esto no explicaría la emergencia de *P. anomala* en nuestro hospital ya que todas las cepas aisladas fueron susceptibles a los cinco antifúngicos ensayados '*in vitro*'.

La existencia de métodos bioquímicos con mayor capacidad de diagnóstico en la detección de levaduras patógenas oportunistas permite el reconocimiento de agentes causales que, posiblemente, en otras condiciones, no habrían sido detectadas o eventualmente consideradas como *Candida* spp.

Los laboratorios de micología desempeñan una función cada vez más importante para el diagnóstico y tratamiento de estas infecciones, por lo que resulta necesario que proporcionen resultados precisos y confiables, lo que se logrará sólo si el médico piensa en una fungemia y el laboratorista está preparado para la aparición de estos patógenos emergentes mediante el examen de las estructuras en su fase vegetativa asexual; pero, en algunas ocasiones, como en el caso que nos

ocupa, el reconocimiento de la fase teleomorfa con la producción de ascosporas, es esencial para corroborar la identificación (13).

Por otra parte, el antibiograma de estas levaduras poco comunes es variable. Pueden ser resistentes a la anfotericina B y a la mayoría de los azoles de última generación o pueden ser altamente sensibles a todos los agentes antifúngicos.

Como conclusión, resulta importante destacar el aumento de fungemias por *P. anomala* en nuestro medio hospitalario en pacientes pediátricos con cateter intravascular, razón por la cual deben realizarse estudios de vigilancia y control intrahospitalario necesarios para reducir los índices de morbilidad y mortalidad en los pacientes de alto riesgo.

REFERENCIAS

1. **Abi-Said, D.; E. Anaissie.; O. Uzun. & S. Vartivarian.** (1997). The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. Clin.Infect.Dis.24:1122-28
2. **Al Soub, H. & W. Estinoso.** (1997). Hospital-acquired candidaemia: experience from a developing country. J. Hosp. Infect. 35:141-147
3. **Aragao, P. A.; O. Oshiro, et. al. (2001).** *Pichia anomala* outbreak in a nursery: exogenous source?. Pediatr. Infect. Dis. J. 20:843-848
4. **Bakir, M.& Cerkicioglu, N.** (2004). *Pichia anomala* fungemia in immunocompromised children. Mycoses 47:231-235 Boletín Venezolano de Infectología.
5. **Beck-Sagué, C.** (1993). National Nosocomial Infections Surveillance System. Secular trends in the Epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. J. Infect. Dis. 167:1247-1251
6. **Chakrabarti, A.; J. Chander.; P. Sasturi. & D. Panigrahi.** (1992). Candidemia: a 10-year study in an Indian teaching hospital. Mycoses 35:47-51
7. **Chakrabarti, A.; K. Singh.; A. Narang.; S. Singhi.; R. Batra.; K. Rao.; P. Ray.; S. Gopalan.** (2001). Outbreak of *Pichia anomala* infection in the paediatric service of a Tertiary-Care Center in Northern India. J. Clin. Microbiol. 39:1702-06
8. **Fraser, V.J.; M. Jones. & J. Dunkel.** (1992). Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. Clin. Infect. Dis. 15:414-421
9. **Fridkin, S. & W. Jarvis.** (1996). Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin. Microbiol. Rev. 9:499-511.
10. **García-Martos, P.; I. Domínguez.; P. María.; R. García Agudo.; Mira J.** (2001). Sensibilidad a antifúngicos de levaduras patógenas emergentes. Enf. Infec. y Micobiol. Clínica. 19:249-256
11. **Giusiano, G., M. L. Mangiaterra, F. Rojas y V. Gómez.**

(2003). Fungemia y colonización de catéteres en pacientes pediátricos hospitalizados. www.unne.edu.ar/Web/cyt.com.2004/

12. Hazen, K.C. (1995). New and emergent yeast pathogens. Clin. Microbiol. Reviews, 10: 462-478

13. Hernández-Molina J. M. & García-Martos, P. (1998). Aislamiento de teleomorfos de muestras clínicas. Rev. Iberoam. Micol. 15: 235-242

14. Hope, W.; A. Morton. & D.P. Eisen. (2002). Increase in prevalence of nosocomial non-*Candida albicans* candidaemia and the association of *C. krusei* with fluconazole use. J. Hosp. Infect. 50:56-65

15. Ma, J. S.; P. Chen.; C. Chen. & C. Chi. (2000). Neonatal fungemia caused by *Hansenula anomala*: a case report. J. Microbiol. Immunol. Infect. 33:276-270.

16. Merz, W. (1984). *Candida lusitanae*: frequency of recovery, colonization, infection, and amphotericin B resistance. J. Clin. Microbiol. 20:1194-96

17. Mestroni, S.C. & A. J. Bava. (2003). *Hansenula anomala* funguemia. Rev. Argent. Microbiol. 35:54-56

18. Murphy, N.; C. Damijanovic.; C. Hart. & R. Whitaker. (1986). Infection and colonization of neonates by *Hansenula anomala*. Lancet I:291-293

19. Natera, I.; J. Murillo.; M. Guzmán.; R. Istúriz.; M. Córdido.; L. Rubino. (1998). Fungemias por *Hansenula anomala* en el Hospital Privado Centro Médico de Caracas.

20. Nguyen, M.H.; Peacock, J.E.; Morris, A.J.; Tanner, D.C.; Nguyen, M. L.; Snyderman, D.R.; et al. (1996). The changing face of candidemia: emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. Am. J. Med. 100:617-23

21. Pfaller, M.A.; R.N. Jones.; G. Doren.; H. Sader.; R. Hollis.; S. Messer.; for the SENTRY Participant Group. (1998). International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada and South America for the SENTRY Program. J.Clin. Microbiol. 36:1886-1889

22. Rangel-Frausto, M.S. et. al. (1999). National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variation in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. Clin. Infect. Dis. 29:253-258

23. Sandven P.; K. Nilsen.; A. Digranes. & Lassen J. (1997). *Candida norvegensis*: fluconazole-resistant species. Antimicrob. Agents. Chemother. 41:1375-76

24. Sota, M.; C. Ezpeleta. y los participantes en el estudio Multicéntrico Sepsis Data. (1999). Descripción de 165 episodios de fungemia de un estudio multicéntrico. Rev. Iberoam. Micol. 16:30-35.

25. Thuler, L. (1997). Fungemia caused by *Hansenula anomala* an outbreak in a cancer hospital. Mycoses 40:193-196

26. Wang, C. J., J. Schwatz. (1958). The aetiology of interstitial pneumonia. Identification as *Hansenula anomala* of a yeast isolated from lungs in infants. Mycopathol. Mycol. Appl. 9:299-306

27. Weinstein, M. P.; et al. (1997). The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation in the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteraemia and fungemia in adults. Clin. Infect. Dis. 24:584-602

28. Yamada, S.; T. Maruoka.; K. Nagai.; N. Tsumura.; T. Yamada.; Y. Sakata.; et al. (1995). Catéter-related infections by *Hansenula anomala* in children. Scand. J. Infect. Dis. 27:85-87