



ASPECTOS CLÍNICOS Y PATOGÉNICOS DE LA INFECCIÓN PROFUNDA POR *TRICHOSPORON ASAHII**

CLINICAL AND PATHOGENIC ASPECTS OF THE DEEP-SEATED INFECTION BY *TRICHOSPORON ASAHII*

Suárez-Álvarez Paola¹
 Puello-Hoyos Marta²
 Mendoza-Ballestas Ketty²

Correspondencia: psuareza@unicartagena.edu.co

Recibido para evaluación: julio – 4 – 2013. Aceptado para publicación: octubre – 4 – 2013.

RESUMEN

Introducción: *Trichosporon beigelii*, por mucho tiempo fue considerado la única especie del género y se le reconocía particularmente por ser el agente causal de una micosis del pelo denominada "piedra blanca". La taxonomía del género ha cambiado y se han descrito alrededor de trece especies implicadas en enfermedades humanas. *T. inkin*, *T. cutaneum*, *T. mucoïdes*, *T. asteroides*, *T. ovoides* y *T. asahii*, son las seis especies que más frecuentemente se han asociado a infección localizada o diseminada.

Objetivo: revisar la información disponible sobre *Trichosporon* spp. e identificar el impacto que tiene *T. asahii* como agente patógeno.

Metodología: se realizó búsqueda bibliográfica en Pubmed, reuniendo la información obtenida en el programa para manejo bibliográfico Endnote X1. Se tuvieron en cuenta artículos completos y resúmenes de investigaciones originales y revisiones.

Resultados: el principal agente causal de trichosporonosis profunda es el *T. asahii*. Esta levadura se ha asociado a infecciones cutáneas y sistémicas. La infección se presenta en estados con compromiso inmunológico: cáncer, enfermedad crónica o alteraciones en las barreras cutáneas y mucosas. En general se considera que las vías de entrada pueden ser catéteres, tubos de drenaje, discontinuidad de la piel en pacientes quemados o también por traslado desde la mucosa intestinal. Se han descrito seis genotipos de *T. asahii*, que son de distribución mundial, con predominio del genotipo-1. El proceso de patogénesis de la trichosporonosis está determinado por la condición inmunológica del paciente y los factores de virulencia del agente. Se han señalado como posibles factores de virulencia la presencia de glucoroxilomano. El diagnóstico se realiza con pruebas metabólicas y moleculares. El tratamiento de la trichosporonosis profunda es poco eficaz si la inmunodeficiencia no se supera. Es creciente la resistencia a Anfotericina-B y otros antifúngicos. Se obtienen mejores resultados con voriconazol.

Conclusión: la trichosporonosis profunda por *T. asahii* es una entidad micótica emergente que afecta especialmente a pacientes neutropénicos. El diagnóstico es un reto y es elevada la tasa de mortalidad. **Rev.cienc.biomed. 2013;4(2):327-334**

PALABRAS CLAVE

Micosis; Trichosporon; Fungemia; Sistema inmunológico; Infecciones oportunistas.

¹ Químico Farmacéutico. Magíster en Microbiología. Líder del Grupo de Investigación Micología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

² Químico Farmacéutico. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

* Un producto del Grupo de Investigación Micología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

SUMMARY

Introduction: *trichosporon beigelii* was considered as the only species of the genus for long time; it was recognized because it was the causal agent of a mycosis of the hair named "White piedra". The taxonomy of the genus has changed and about thirteen species have been described which are involved in human diseases. *T. inkin*, *T. cutaneum*, *T. mucoides*, *T. asteroides*, *T. ovoides* and *T. asahii* are six species that have been associated to located or disseminated infections.

Objective: to revise the available information about *Trichosporon spp* and to identify the impact that have *T. asahii* as pathogenic agent.

Methods: a bibliographic search in Pubmed was carried out, getting together the obtained data in the program for the bibliographic management Endnote X1. Complete articles, abstracts of original researches and reviews were borne in mind.

Results: the main causal agent of deep trichosporonosis is the *T. asahii*. This yeast has been associated to skin and systemic infections. The infection appears in conditions with immunological compromise: Cancer, chronic disease or disorders in the cutaneous and mucous barriers. In general, it is considered that the routes of entry could be catheters, drainage tubes, and lack of continuity of skin in burned patients and by move from the intestinal mucous. Six genotypes of *T. asahii* have been described. They have global distribution and the predominance is for the genotype-1. The process of pathogenesis of the trichosporonosis is determined by the immunological condition of the patient and the virulence factors of the agent. The presence of glucuronoxylomannan has been indicated as possible virulence factor. The diagnosis is done with metabolic and molecular tests. The treatment of the deep trichosporonosis is ineffective if the immunodeficiency does not excel itself. The resistance is increasing to amphotericin b and other antifungal drugs. Better results are obtained with Voriconazole.

Conclusions: the deep trichosporonosis by *T. asahii* is an emergent fungal disease that affects specially to neutropenic patients. The diagnosis is a challenge and the mortality rate is high. **Rev.cienc.biomed. 2013;4(2):327-334**

KEYWORDS

Mycoses; Trichosporon; Fungemia; Immune System; Opportunistic Infections.

INTRODUCCIÓN

El género *Trichosporon* corresponde a levaduras de la división Basidiomycota que son saprofitos ambientales. También se consideran parte de la microbiota humana al colonizar transitoriamente la piel, las vías respiratorias y la vagina (1-4).

Como *Trichosporon beigelii* fue considerado especie única del género y se le reconocía particularmente por ser agente causal de la "piedra blanca", una entidad de carácter superficial en la que el hongo parasita de forma externa al pelo, formando nódulos de color crema que se pueden desprender con facilidad. Afecta tanto el cuero cabelludo como el vello genital (5-8).

La taxonomía del género ha cambiado. Hoy se reconocen: *Trichosporon coremiiforme*, *T. japonicum*, *T. dermatis*, *T. domesticum*, *T. faecale*, *T. jirovecii*, *T. loubieri*, *T. montevidense*, *T. inkin*, *T. cutaneum*, *T. mucoides*, *T. asteroides*, *T. ovoides* y *T.asahii*. Las seis

últimas se han asociado a infección sistémica, localizada o diseminada, especialmente en pacientes con malignidad hematológica. Específicamente *T. asahii* es la especie más comúnmente implicada (1,6,9).

No es correcto el uso del nombre *T. beigelii*, aunque puede encontrarse para describir el complejo de especies, lo cual puede dificultar la comprensión de la importancia de *Trichosporon spp.* en las infecciones humanas. El objetivo es revisar la información disponible sobre *Trichosporon spp.* e identificar la importancia que tiene el *T. asahii* como agente patógeno.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó la búsqueda bibliográfica electrónica en Pubmed. Sin límites de años y en los idiomas inglés y español. Se identificaron 594 títulos y resúmenes de artículos. El listado de todos los artículos seleccionados fue manejado en Endnote X1. Se revisaron y se escogieron los considerados en relación con

los objetivos. Se incluyeron artículos completos y resúmenes.

RESULTADOS

Por conveniencia, 82 artículos fueron considerados adecuados para realizar la revisión.

Se encontró que *Trichosporon inkin* se reconoce como el agente causal principal de la piedra blanca, aunque también se ha señalado en casos de sinusitis, esofagitis, peritonitis, absceso pulmonar, vulvovaginitis, endocarditis, infección subcutánea y fungemia (3,10-20). *T. ovoides* se ha reportado como agente causal de neumonitis por hipersensibilidad (21) y en la piedra blanca (22), mientras que *T. cutaneum* se ha asociado a foliculitis, septicemia e infección diseminada (23-25). *T. mucoides* aparece reportado en casos de onicomycosis, fungemia y neumonitis por hipersensibilidad (26-28) y *T. asteroides* en infección nosocomial (29).

GENOTIPOS, PATOGENIA E IMPACTO CLÍNICO

El principal agente de la trichosporonosis profunda es *T. asahii*, cuya fuente de infección muy probablemente es endógena y no ambiental (2). Se ha asociado a infección urinaria (30-32), fungemia (33-35), esofagitis (36), infección diseminada (37-42), linfadenopatía generalizada (43), infección invasiva neonatal (44), asma (45), septicemia (46), infección cutánea superficial (47), infección cutánea crónica diseminada (48), absceso cutáneo (49), glositis recurrente (50), úlcera necrótica (51), enfermedad granulomatosa pulmonar (52), meningitis y absceso cerebral (37,53).

La infección se presenta característicamente en estados que se acompañan de compromiso inmunológico (54), leucemia mieloide (55,56), leucemia infantil (39), trasplante de médula ósea (57), SIDA (58), en pacientes sometidos a diálisis (59), en espondilodiscitis post-operatoria (60), nacidos pre términos (41,61), con enfermedad inflamatoria gastrointestinal (54) y en quemados (37).

Las infecciones por *Trichosporon asahii* pueden ser de carácter exógeno o endógeno

(1,4). Cuando el clima es cálido y húmedo se dan condiciones favorables para la presencia y aislamiento de *T. asahii* del suelo y detritus vegetales (62). En un estudio en 380 individuos saludables de 0 a 82 años, se observó que la colonización por *T. asahii* era mayor en varones en el rango 13-15 años de edad, mientras que en mujeres era entre 30-39 años. En ambos sexos disminuía gradualmente la presencia con el paso de la edad (2).

Las infecciones profundas por *T. asahii*, se consideran adquisiciones endógenas (1,4,61,63), no obstante también la vía de entrada pueden ser catéteres, tubos de drenaje, la discontinuidad de la piel en pacientes quemados o el traslado espontáneo o inducido desde la mucosa intestinal (40). Está descrita la transmisión a través de dispositivos de diagnóstico médicos, Lo Passo (36) comprobó por estudios moleculares, dos casos de trichosporonosis esofágica, en que una cepa de la levadura se transmitió de un paciente a otro por el uso de un endoscopio contaminado.

Se han descrito seis genotipos para *T. asahii*, todos de distribución mundial, existiendo predominio del genotipo-1. Existe variación geográfica en cuanto a la distribución de los diferentes genotipos; en Sudamérica tienen mayor presencia los genotipos 1, 3 y 6 mientras que en España se hallan casi todos, excepto el genotipo-2 (64-65).

La patogénesis está determinada por la condición de compromiso inmunológico del paciente y también por los factores de virulencia del agente (40,66,69). Se han utilizado modelos animales para tratar de comprender como la levadura produce enfermedad en el humano. En conejos granulocitopénicos, la infección se expresa por lesiones cutáneas, coriorretinitis, infección renal o pulmonar y antigenemia cruzada con la capsula del *Cryptococcus*, que es la primera manifestación de la infección diseminada por *Trichosporon* (66).

En ratones neutropénicos con trichosporonosis diseminada por *T. asahii*, al ser tratados con M-CSF humano (Factor estimulante de colonias de macrófago) se observó aumento significativo de la supervivencia, con bajos

conteos de colonias en pulmón, así como altas concentraciones de TNF- α (Factor de necrosis tumoral alfa) en pulmón y plasma, comparados con los controles (70). Yamagata (71) demostró en modelos animales que la trichosporonosis diseminada se producía luego de una trichosporonemia latente con infección persistente, al inducirse inmunosupresión por fármacos. Parecería que los modelos animales sugirieran que la levadura tiene carácter netamente oportunista, pero que cuando se presentan deficiencias en las defensas del huésped, se puede iniciar proceso de invasión, generando infección sistémica que suele ser de mal pronóstico y con elevada tasa de mortalidad (2-4).

Los factores de virulencia de esta levadura no están bien descritos; sin embargo, se ha avanzado en el conocimiento de la función y estructura del glucuronoxilomanano (GXM), un polisacárido unido a la pared que también lo presenta el *Cryptococcus* como parte de su cápsula. El GXM de *T. asahii* consiste de α 1,3-D- manano sustituido con un β 1,2- glucopiranosilurónico y seis β -D-xilopiranosilo (72). A diferencia del *Trichosporon*, la cápsula del *Cryptococcus* ha sido extensamente estudiada, ella modula la respuesta inmune del huésped y sus funciones incluyen efecto protector contra la fagocitosis y el estallido oxidativo, promoviendo la supervivencia intracelular del microorganismo (72). Para verificar la capacidad antifagocítica del GXM de *T. asahii*, se realizó un experimento con mutantes sin cápsula de *Cryptococcus neoformans*, los cuales son conocidos por incorporar GXM exógeno a su pared celular, así se demostró que el *Cryptococcus* unía GXM proveniente de *T. asahii*, sugiriendo un mecanismo de unión a la pared similar para ambas levaduras y además se pudo comprobar las cepas acapsuladas cubiertas con GXM de *T. asahii* renovaban su capacidad antifagocítica (72).

Los resultados de Dag (73) en un estudio con 48 cepas de *T. asahii*, muestran que la actividad de la estearasa puede ser posible factor de virulencia. No está claro si la producción de limo pueda ser factor constante en todos los aislamientos. Otros factores propuestos por Ichikawa (74) están relacionados con cambios fenotípicos de la morfología de la colonia y con la actividad de

β -N-acetilhexosaminidasa, que se observó en mayor proporción en el tipo S (suave) de las colonias. También podría jugar un papel importante la formación de biofilmes sobre dispositivos médicos, como factor de virulencia en la génesis de infecciones nosocomiales (75).

Los reportes de trichosporonosis sistémica en pacientes con compromiso inmunológico se han incrementado y se considera la segunda causa más común de infecciones sistémicas por levaduras (4,7). Ghiasian (57) reportó el caso de una niña de once años con anemia aplásica, que recibía quimioterapia y terapia inmunosupresora por trasplante de médula ósea, que presentó fiebre, tos y úlceras orales severas. Se aisló la levadura en secreciones corporales y en el examen histopatológico postmortem, se comprobó invasión fúngica por *T. asahii*.

A su vez Sung-Han (76) reporta una mujer de 49 años, con trichosporonosis cutánea diseminada de diez años de evolución, que inicialmente presentó placas eritematosas en el rostro, por lo que fue tratada con diferentes antifúngicos entre ellos, anfotericina B, itraconazol, fluconazol y caspofungina. En lugar de remitir las lesiones, se extendieron al tronco y las extremidades. Las pruebas para lupus eritematoso y VIH resultaron negativas. Por estudios imagenológicos no se encontraron lesiones. La biopsia de piel reveló: inflamación granulomatosa crónica con organismo levaduriforme. *T. asahii* fue demostrado por pruebas fenotípicas y PCR y fue sensible a voriconazol. Un mes después de tratamiento, la paciente mejoró de las lesiones y los cultivos se hicieron negativos.

De los dos casos anteriores, uno muestra el comportamiento típico de *T. asahii* como patógeno oportunista en pacientes con neutropenia, condición que se suele relacionar con elevada mortalidad. En el otro paciente con adecuada competencia inmunológica y aunque se desarrolla forma diseminada cutánea, con evolución crónica, el curso es favorable.

No obstante, la presencia de *T. asahii* usualmente es en pacientes con algún grado de compromiso inmune (4,7,75), ello se ha ratificado en el estudio de Da Silva (63)

realizado en Brasil. En general, las infecciones profundas por *T. asahii* se manifiestan principalmente con fiebre, lesiones cutáneas, pulmonares y shock séptico. Las lesiones en la piel son pápulas eritematosas o purpúreas y las infecciones pulmonares pueden coexistir con *Aspergillus* spp. u otros patógenos (63). En la forma crónica diseminada de la enfermedad, que puede confundirse con candidiasis, los síntomas pueden persistir de semanas a meses y se caracterizan por fiebre persistente a pesar de la administración de antibióticos de amplio espectro (4).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Los hemocultivos son positivos en el 50 a 100% de los casos de trichosporonosis profunda y el 26% de los diagnósticos es post-mortem (77). El aislamiento e identificación del *Trichosporon* se fundamenta en sus características fenotípicas, bioquímicas y moleculares. La levadura tiene comportamiento polimórfico con formación de hifas verdaderas, pseudohifas, artroconidias, blastoconidias o blastoartroconidias (1,78). Wang (78) reportó que las conidias de *T. asahii* pueden presentar septos, y no es extraño que se observen macroconidias con forma de mazo, de 10-20 μm x 3-4 μm y con tres a cinco septos.

Las colonias son de crecimiento rápido, en el medio glucosado de Sabouraud, de color gris brillante a crema, con aspecto cerebri-forme y con el tiempo se vuelven secas y membranosas (1,79). Algunas pruebas para su diferenciación incluyen la asimilación de L-arabinosa, sorbitol, melibiosa y mio-inositol, prueba de la ureasa, sensibilidad a cicloheximida al 0.1% y la formación de apre-

sorios (en microcultivos). Igualmente están disponibles sistemas comerciales API para su identificación (79).

Los estudios histopatológicos con eosina-hematoxilina y tinción de ácido peryodico de Schiff pueden revelar hifas, levaduras y artroconidias, con reacción inflamatoria aguda (37,77). Se ha propuesto la utilización de pruebas de determinación sérica de GXM, pero estas tienen como limitante la reacción cruzada con la cápsula de *Cryptococcus* spp. (80). La tipificación de las especies de *Trichosporon*, se realiza por PCR y secuenciación de ITS1 y ITS2 de rDNA (81).

Se ha observado poca respuesta al tratamiento cuando existe severo compromiso inmunológico. Es creciente el reporte de resistencia a anfotericin-B, 5-fluocitosina, terbinafina y equinocandinas, es alta la sensibilidad a triazoles (42,82). El voriconazol es el antifúngico que ofrece los mejores resultados terapéuticos (42,76).

CONCLUSIÓN

La trichosporonosis profunda por *T. asahii* es una micosis sistémica que afecta principalmente a pacientes con compromiso inmunológico, de difícil diagnóstico y de elevada mortalidad. El incremento en la resistencia a los antifúngicos empeora aún más el pronóstico.

CONFLICTOS DE INTERESES: ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: Universidad de Cartagena. Colombia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tapia PC. [Trichosporon genus]. Rev Chilena Infectol. 2009;26(3):263-264.
2. Zhang E, Sugita T, Tsuboi R, Yamazaki T, Makimura K. The opportunistic yeast pathogen *Trichosporon asahii* colonizes the skin of healthy individuals: analysis of 380 healthy individuals by age and gender using a nested polymerase chain reaction assay. Microbiol Immunol. 2011;55(7):483-488.
3. Makela P, Leaman D, Sobel JD. Vulvovaginal trichosporonosis. Infect Dis Obstet Gynecol. 2003;11(2):131-133.
4. Vasquez J. Trichosporon infection. Curr Fungal Infect Rep 2010;4:52-58.
5. Viswanath V, Kriplani D, Miskeen AK, Patel B, Torsekar RG. White piedra of scalp hair by *Trichosporon inkin*. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2011;77(5):591-593.

6. Gueho E, Improvisi L, de Hoog GS, Dupont B. Trichosporon on humans: a practical account. *Mycoses*. 1994;37(1-2):3-10.
7. Chagas-Neto TC, Chaves GM, Colombo AL. Update on the genus Trichosporon. *Mycopathologia*. 2008;166(3):121-32.
8. Walzman M, Leeming JG. White piedra and *Trichosporon beigelii*: the incidence in patients attending a clinic in genitourinary medicine. *Genitourin Med*. 1989;65(5):331-334.
9. Guo LN, Xiao M, Kong F, Chen SC, Wang H, Sorrell TC, et al. Three-locus identification, genotyping, and antifungal susceptibilities of medically important Trichosporon species from China. *J Clin Microbiol*. 2011;49(11):3805-3811.
10. Janagond A, Krishnan KM, Kindo AJ, Sumathi G. *Trichosporon inkin*, an unusual agent of fungal sinusitis: A report from south India. *Indian J Med Microbiol*. 2012;30(2):229-232.
11. Macedo DP, de Oliveira NT, da Silva VK, de Almeida Farias AM, de Lima Neto RG, Wilhelm AB, et al. Trichosporon inkin Esophagitis: An Uncommon Disease in a Patient with Pulmonary Cancer. *Mycopathologia*. 2010;171(4):279-283.
12. Lopes JO, Alves SH, Klock C, Oliveira LT, Dal Forno NR. *Trichosporon inkin* peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis with bibliography review. *Mycopathologia*. 1997;139(1):15-18.
13. Piwoz JA, Stadtmauer GJ, Bottone EJ, Weitzman I, Shlasko E, Cunningham-Rundles C. *Trichosporon inkin* lung abscesses presenting as a penetrating chest wall mass. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(10):1025-1027.
14. Ramos JM, Cuenca-Estrella M, Gutierrez F, Elia M, Rodriguez-Tudela JL. Clinical case of endocarditis due to *Trichosporon inkin* and antifungal susceptibility profile of the organism. *J Clin Microbiol*. 2004;42(5):2341-2344.
15. Wynne SM, Kwon-Chung KJ, Shea YR, Filie AC, Varma A, Lupo P, et al. Invasive infection with *Trichosporon inkin* in 2 siblings with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(6):1418-1424.
16. Song HJ, Chung SL, Lee KS. *Trichosporon inkin* subcutaneous infection in a rheumatoid arthritis patient. *Int J Dermatol*. 2007;46(3):282-283.
17. David C, Martin DB, Deng A, Cooper JZ. Disseminated *Trichosporon inkin* and *Histoplasma capsulatum* in a patient with newly diagnosed AIDS. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(2 Suppl 1):S13-15.
18. Shivaprakash MR, Singh G, Gupta P, Dhaliwal M, Kanwar AJ, Chakrabarti A. Extensive white piedra of the scalp caused by *Trichosporon inkin*: A case report and review of literature. *Mycopathologia*. 2011;172(6):481-486.
19. Nagai H, Yamakani Y, Hashimoto A, Tokimatsu I, Nasu M. PCR Detection of DNA Specific for Trichosporon Species in Serum of Patients with Disseminated Trichosporonosis *J Clin Microbiol*. 1999; 37(3):694-699.
20. Richini-Pereira VB, Camargo RM, Bagagli E, Marques SA. White piedra: molecular identification of *Trichosporon inkin* in members of the same family. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(3):402-404.
21. Sugita T, Nishikawa A, Ikeda R, Shinoda T, Sakashita H, Sakai Y, et al. First report of Trichosporon ovoides isolated from the home of a summer-type hypersensitivity pneumonitis patient. *Microbiol Immunol*. 1998;42(7):475-478.
22. Tambe SA, Dhurat SR, Kumar CA, Thakare P, Lade N, Jerajani H, et al. Two cases of scalp white piedra caused by Trichosporon ovoides. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(3):293-295.
23. Chang SE, Kim KJ, Lee WS, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, et al. A case of *Trichosporon cutaneum* folliculitis and septicaemia. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(1):37-38.
24. Kataoka-Nishimura S, Akiyama H, Saku K, Kashiwa M, Mori S, Tanikawa S, et al. Invasive infection due to *Trichosporon cutaneum* in patients with hematologic malignancies. *Cancer*. 1998;82(3):484-487.
25. Morimoto S, Shimazaki C, Goto H, Hirata Y, Tasumi T, Yamagata N, et al. *Trichosporon cutaneum* fungemia in patients with acute myeloblastic leukemia and measurement of serum D-arabinitol, Candida antigen (CAND-TEC), and beta-D-glucan. *Ann Hematol*. 1994;68(3):159-161.
26. Malini A, Oudeacoumar P, Udayashankar C. Onychomycosis due to *Trichosporon mucooides*. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77(1):76-77.
27. Nakajima M, Manabe T, Niki Y, Matsushima T. [Summer-type hypersensitivity pneumonitis in a patient with a positive skin test (15 minutes) for *Trichosporon mucooides* and a high serum IgE level]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1996;34(10):1168-1173.
28. Lacasse A, Cleveland KO. *Trichosporon mucooides* fungemia in a liver transplant recipient: case report and review. *Transpl Infect Dis*. 2009;11(2):155-159.
29. Kustimur S, Kalkanci A, Caglar K, Dizbay M, Aktas F, Sugita T. Nosocomial fungemia due to *Trichosporon asteroides*: firstly described bloodstream infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;43(2):167-170.
30. Sabharwal ER. Successful management of *Trichosporon asahii* urinary tract infection with fluconazole in a diabetic patient. *Indian J Pathol Microbiol*. 2010;53(2):387-388.
31. Silva V, Zepeda G, Alvareda D. [Nosocomial urinary infection due to Trichosporon asahii. First

- two cases in Chile]. *Rev Iberoam Micol.* 2003;20(1):21-23.
32. Sood S, Pathak D, Sharma R, Rishi S. Urinary tract infection by *Trichosporon asahii*. *Indian J Med Microbiol.* 2006;24(4):294-296.
 33. Karabay O, Madariaga MG, Kocoglu E, Ince N, Kandirali E. *Trichosporon asahii* fungemia in a patient with non-hematological malignancy. *Jpn J Infect Dis.* 2006;59(2):129-131.
 34. Shang ST, Yang YS, Peng MY. Nosocomial *Trichosporon asahii* fungemia in a patient with secondary hemochromatosis: a rare case report. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010;43(1):77-80.
 35. Izumi K, Hisata Y, Hazama S. A rare case of infective endocarditis complicated by *Trichosporon asahii* fungemia treated by surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;15(5):350-353.
 36. Lo Passo C, Pernice I, Celeste A, Perdichizzi G, Todaro-Luck F. Transmission of *Trichosporon asahii* oesophagitis by a contaminated endoscope. *Mycoses.* 2001;44(1-2):13-21.
 37. Heslop OD, Nyi Nyi MP, Abbott SP, Rainford LE, Castle DM, Coard KC. Disseminated trichosporonosis in a burn patient: meningitis and cerebral abscess due to *Trichosporon asahii*. *J Clin Microbiol.* 2011;49(12):4405-4408.
 38. Abliz P, Fukushima K, Takizawa K, Yang R, Li R, Nishimura K. Identification of the first isolates of *Trichosporon asahii* var *asahii* from disseminated trichosporonosis in China. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;44(1):17-22.
 39. Meyer MH, Letscher-Bru V, Waller J, Lutz P, Marcellin L, Herbrecht R. Chronic disseminated *Trichosporon asahii* infection in a leukemic child. *Clin Infect Dis.* 2002;35(2):e22-25.
 40. Tokimatsu I, Karashima R, Yamagata E, Yamakami Y, Nagai H, Kadota J, et al. [Pathogenesis of *Trichosporon asahii* and strategies for infectious control of disseminated trichosporonosis]. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi.* 2003;44(3):181-186.
 41. Pereira DN, Nader SS, Nader P, Martins PG, Furlan SP, Hentges CR. Disseminated *Trichosporon spp* infection in preterm newborns: a case report. *J Pediatr (Rio J).* 2009;85(5):459-461.
 42. Servonnet A, Bourgault M, Trueba F, Sarret D, Nicand E. [Disseminated *Trichosporon asahii* infection]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2010;68(3):363-366.
 43. Chakrabarti A, Marhawa RK, Mondal R, Trehan A, Gupta S, Rao Raman DS, et al. Generalized lymphadenopathy caused by *Trichosporon asahii* in a patient with Job's syndrome. *Med Mycol.* 2002;40(1):83-86.
 44. Panagopoulou P, Evdoridou J, Bibashi E, Filioti J, Sofianou D, Kremenopoulos G, et al. *Trichosporon asahii*: an unusual cause of invasive infection in neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(2):169-170.
 45. Hirakata Y, Katoh T, Ishii Y, Kitamura S, Sugiyama Y. *Trichosporon asahii*-induced asthma in a family with Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88(3):335-338.
 46. Chan-Tack KM. Fatal *Trichosporon asahii* septicemia in a Guatemalan farmer with acute lymphoblastic leukemia. *South Med J.* 2005;98(9):954-955.
 47. Pulvirenti N, Dall'Oglio F, Greco AM, Oliveri S, Schwartz RA, Micali G. Superficial cutaneous *Trichosporon asahii* infection in an immunocompetent host. *Int J Dermatol.* 2006;45(12):1428-1431.
 48. Kim SH, Kim DH, Joo SI, Yoo JI, Kim HB, Kim NJ, et al. Chronic cutaneous disseminated *Trichosporon asahii* infection in a nonimmunocompromised patient. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(2 Suppl 1):S37-39.
 49. Yun SJ, Lee JB, Shin MG, Kim SJ, Won YH, Lee SC. Cutaneous abscess by *Trichosporon asahii* developing on a steroid injection site in a healthy adult. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(4):545-547.
 50. Shareef BT, Harun A, Roziawati Y, Bahari IS, Deris ZZ, Ravichandran M. Recurrent *Trichosporon asahii* glossitis: a case report. *J Contemp Dent Pract.* 2008;9(3):114-120.
 51. Moreno-Coutino G, Aquino MA, Vega-Memije M, Arenas R. Necrotic ulcer caused by *Trichosporon asahii* in an immunocompetent adolescent. *Mycoses.* 2011;55(1):93-94.
 52. Nakajima M, Sugita T, Mikami Y. Granuloma associated with *Trichosporon asahii* infection in the lung: Unusual pathological findings and PCR detection of *Trichosporon* DNA. *Med Mycol.* 2007;45(7):641-644.
 53. Basiri K, Meidani M, Rezaie F, Soheilnader S, Fatehi F. A rare case of *Trichosporon* brain abscess, successfully treated with surgical excision and antifungal agents. *Neurol Neurochir Pol.* 2012;46(1):92-95.
 54. Chagas-Neto TC, Chaves GM, Melo AS, Colombo AL. Bloodstream infections due to *Trichosporon spp.*: species distribution, *Trichosporon asahii* genotypes determined on the basis of ribosomal DNA intergenic spacer 1 sequencing, and antifungal susceptibility testing. *J Clin Microbiol.* 2009;47(4):1074-1081.
 55. Fournier S, Pavageau W, Feuillade M, Deplus S, Zagdanski AM, Verola O, et al. Use of voriconazole to successfully treat disseminated *Trichosporon asahii* infection in a patient with acute myeloid leukaemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21(12):892-896.
 56. Rieger C, Geiger S, Herold T, Nickenig C, Ostermann H. Breakthrough infection of *Trichosporon asahii* during posaconazole treatment in a patient with acute myeloid leukaemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26(11):843-845.

57. Ghiasian SA, Maghsood AH, Mirhendi SH. Disseminated, fatal *Trichosporon asahii* infection in a bone marrow transplant recipient. *J Microbiol Immunol Infect*. 2006;39(5):426-429.
58. Gross JW, Kan VL. *Trichosporon asahii* infection in an advanced AIDS patient and literature review. *AIDS*. 2008;22(6):793-795.
59. Jian DY, Yang WC, Chen TW, Lin CC. *Trichosporon asahii* following polymicrobial infection in peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Perit Dial Int*. 2008;28(1):100-1001.
60. Kim KW, Ha KY, Kim MS, Choi SM, Lee JS. Postoperative *Trichosporon asahii* spondylodiscitis after open lumbar discectomy: a case report. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(4):E116-120.
61. Tellez-Castillo CJ, Gil-Fortuno M, Centelles-Sales I, Sabater-Vidal S, Pardo Serrano F. [*Trichosporon asahii* fatal infection in a preterm newborn]. *Rev Chilena Infectol*. 2008 Jun;25(3):213-215.
62. Sugita T, Nishikawa A, Ichikawa T, Ikeda R, Shinoda T. Isolation of *Trichosporon asahii* from environmental materials. *Med Mycol*. 2000;38(1):27-30.
63. Rodrigues Gda S, de Faria RR, Guazzelli LS, Oliveira Fde M, Severo LC. [Nosocomial infection due to *Trichosporon asahii*: clinical revision of 22 cases]. *Rev Iberoam Micol*. 2006;23(2):85-89.
64. Rodriguez-Tudela JL, Gil-Fortuno M, Alastruey-Izquierdo A, Mellado E, Bernal-Martinez L, Cuenca-Estrella M. Genotype distribution of clinical isolates of *Trichosporon asahii* based on sequencing of intergenic spacer 1. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;58(4):435-440.
65. Sugita T, Ichikawa T, Matsukura M, Sueda M, Takashima M, Ikeda R, et al. Genetic diversity and biochemical characteristics of *Trichosporon asahii* isolated from clinical specimens, houses of patients with summer-type-hypersensitivity pneumonitis, and environmental materials. *J Clin Microbiol*. 2001;39(7):2405-2411.
66. Walsh TJ, Lee JW, Melcher GP, Navarro E, Bacher J, Callender D, et al. Experimental *Trichosporon* infection in persistently granulocytopenic rabbits: implications for pathogenesis, diagnosis, and treatment of an emerging opportunistic mycosis. *J Infect Dis*. 1992;166(1):121-133.
67. Matsunaga Y, Usui Y, Yoshizawa Y. TA-19, a novel protein antigen of *Trichosporon asahii*, in summer-type hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(7):991-998.
68. Fonseca FL, Frases S, Casadevall A, Fischman-Gompertz O, Nimrichter L, Rodrigues ML. Structural and functional properties of the *Trichosporon asahii* glucuronoxylomannan. *Fungal Genet Biol*. 2009;46(6-7):496-505.
69. Yang RY, Wang WL, Ao JH, Hao ZF, Zhang J, Wang CM. Pathogenicity of *Trichosporon asahii* in a murine model of disseminated trichosporonosis. *Chin Med J (Engl)*. 2008;121(24):2557-2560.
70. Sasaki E, Tashiro T, Kuroki M, Seki M, Miyazaki Y, Maesaki S, et al. Effects of macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) on anti-fungal activity of mononuclear phagocytes against *Trichosporon asahii*. *Clin Exp Immunol*. 2000;119(2):293-298.
71. Yamagata E, Kamberi P, Yamakami Y, Hashimoto A, Nasu M. Experimental model of progressive disseminated trichosporonosis in mice with latent trichosporonemia. *J Clin Microbiol*. 2000;38(9):3260-3266.
72. Ichikawa T, Nishikawa A, Ikeda R, Shinoda T. Structural studies of a cell wall polysaccharide of *Trichosporon asahii* containing antigen II. *Eur J Biochem*. 2001;268(19):5098-5106.
73. Dag A, Cerikcioglu N. [Investigation of some virulence factors of *Trichosporon asahii* strains isolated from the clinical samples of hospitalized patients]. *Mikrobiyol Bul*. 2006;40(3):225-235.
74. Ichikawa T, Sugita T, Wang L, Yokoyama K, Nishimura K, Nishikawa A. Phenotypic switching and beta-N-acetylhexosaminidase activity of the pathogenic yeast *Trichosporon asahii*. *Microbiol Immunol*. 2004;48(4):237-242.
75. Colombo AL, Padovan AC, Chaves GM. Current knowledge of *Trichosporon spp.* and Trichosporonosis. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(4):682-700.
76. Sung-Han K, Dong-Hyun K, Sei-Lck Joo J, Jar-II Y, Hong-Bin, et al. Chronic cutaneous disseminated *Trichosporon asahii* infection in an immunocompromised patient. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(2):s37-s8.
77. Pulpillo Ruiz A SC-MJ, del Canto González S, Navarrete Ortega M, Pérez de Soto I. Infección sistémica por *Trichosporon asahii*. *Actas Dermosifiliogr*. 2001;92:354-357.
78. Wang WL, Yang RY, Ao JH. Uncommon characteristics of the structure and development of *Trichosporon asahii*. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(15):1806-1810.
79. Biasoli MS, Carlson D, Chiganer GJ, Parodi R, Greca A, Tosello ME, et al. Systemic infection caused by *Trichosporon asahii* in a patient with liver transplant. *Med Mycol*. 2008;46(7):719-723.
80. Liao Y, Hartmann T, Ao JH, Yang RY. Serum glucuronoxylomannan may be more appropriate for the diagnosis and therapeutic monitoring of *Trichosporon* fungemia than serum beta-d-glucan. *Int J Infect Dis*. 2012;16(8):e638.
81. Ruan SY, Chien JY, Hsueh PR. Invasive trichosporonosis caused by *Trichosporon asahii* and other unusual *Trichosporon* species at a medical center in Taiwan. *Clin Infect Dis*. 2009;49(1):e11-17.
82. Xia Z, Yang R, Wang W, Cong L. Genotyping and antifungal drug susceptibility of *Trichosporon asahii* isolated from Chinese patients. *Mycopathologia*. 2011;173(2-3):127-133.