

Anidulafungin과 판막재치환술로 치료한 *Candida pelliculosa*에 의한 인공판막 심내막염

강승지¹ · 장미옥¹ · 장희창¹ · 정숙인¹ · 신중희² · 박경화¹

전남대학교 의과대학 내과학교실¹, 진단검사의학교실²

A Case of *Candida pelliculosa* Prosthetic Valve Endocarditis Treated with Anidulafungin and Valve Replacement

Candida pelliculosa is a rare cause of human infection. In this report, we describe a case of infective endocarditis caused by *C. pelliculosa* in a patient with a prosthetic heart valve. A 72-year-old female presented with a complaint of blurred vision, which she had been experiencing over a period of four weeks. Transthoracic echocardiography showed vegetation on the prosthetic mitral valve. A blood culture isolate was confirmed as *C. pelliculosa*.

Key Words: *Candida pelliculosa*, Anidulafungin, Infective endocarditis

Seung Ji Kang¹, Mi Ok Jang¹, Hee Chang Jang¹, Sook In Jung¹, Jong Hee Shin², and Kyung Hwa Park¹

Departments of ¹Internal Medicine, and ²Laboratory Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

서론

칸디다는 감염성 심내막염의 원인 중 2% 미만을 차지하는 흔하지 않은 원인균이다[1]. 하지만 최근에 인공판막을 이용한 심장 수술, 장기적인 카테터 사용 등의 침습적인 시술과 광범위 항생제, 면역억제제, 항암 화학요법 등의 치료가 늘어나면서 침습성 칸디다증이 증가하고 있고, 이런 선행요인을 가진 환자에서 감염성 심내막염의 합병증도 증가하고 있다. 칸디다에 의한 감염성 심내막염은 사망률이 50%를 초과하는 치명적인 질환이다[1]. 사망률이 높은 이유는 환자의 동반질환이 많고, 진단이 늦어지는 경우가 많으며 항진균제 치료만으로 증식증(vegetation) 내의 칸디다를 멸균하기 어렵기 때문이다. 특히 인공판막이 있는 경우에는 생체막이 형성되어 국내에서 일차 약제로 쓰이는 amphotericin B와 fluconazole과 같은 항진균제에 내성이 증가하게 된다[2]. 2009년도 미국감염학회의 칸디다증 치료의 임상진료지침에서는 칸디다 감염성 심내막염에서 amphotericin B나 echinocandin을 사용할 것을 B-III의 강도로 권하고 있다[3]. 오랜 경험을 통해 우선적으로 권고되어온 amphotericin B는 칸디다에 대해 살균작용을 하지만, 증식증내로의 침투가 잘 되지 않고 신기능 장애, 전해질 불균형 등의 부작용이 있다[4]. 최근에 사용이 권고되기 시작한 echinocandin은 생체외 실험에서 칸디다 균종에 대해 살균작용을 하면서 생체막을 형성하는 칸디다에도 효과가 있다고 보고된다[5]. 칸디다 심내막염을 caspofungin으로 성공적으로 치료한 보고들이 있었으나[6, 7], caspofungin이후에 소개된 anidulafungin의 치료 성적에 대한 보고는 아직까지 매우 드물다[8].

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: May 24, 2012

Revised: December 21, 2012

Accepted: December 26, 2012

Correspondence to Kyung Hwa Park, M.D

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School 41, Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea

Tel: +82-62-220-6483, Fax: +82-62-225-8578

E-mail: medkid@dreamwiz.com

Candida pelliculosa (완전세대형: *Pichia anomala*)는 전체 칸디다 감염증 중 0.03% 정도로 매우 드물게 보고되는 균종으로, 소아 또는 중환자실, 면역저하 환자들에서 혈액내 감염을 일으키는 것으로 알려져 왔다[9, 10]. 최근까지의 문헌을 검색한 결과에서는 *C. pelliculosa*에 의한 감염성 심내막염 2예가 보고되었다[1, 11].

이에 저자들은 *C. pelliculosa*에 의한 인공판막 심내막염과 동반된 안구내염, 색전 합병증을 진단하고, amphotericin B deoxycholate (AmB-d)로 치료하였으나 진균혈증이 지속되어 anidulafungin과 판막재치환술을 시행하여 성공적으로 치료한 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

72세 여성이 왼쪽 눈의 시야가 흐려지고 부유물이 떠다니는 증상으로 병원에 왔다. 환자는 1년 6개월 전에 승모판 인공판막 치환술과 관상동맥 우회수술을 받고 안지오텐신 II 수용체 차단제와 이뇨제, 아스피린을 복용하고 있었다. 환자는 1개월 전부터 전신 근육통이 간헐적으로 있었고, 10일 전부터는 왼쪽 눈의 시야장애 및 눈 속의 부유물이 떠다니는 증상이 생겨 급격히 진행하였다. 내원 5일 전에 안과를 방문하여 혈액배양 검사와 안저검사를 받고 당일 퇴원하였었다. 재내원 당시 활력 징후는 혈압 130/80 mmHg, 맥박수 64/min, 호흡수 20/min, 체온은 38.3℃였다. 만성 병색을 보였으나 의식은 명료하였으며 신경학적 검사에서 오른쪽 팔의 움직임이 4단계(Motor Grade 4)로 저하되어 있었다. 흉부 청진상 호흡음은 깨끗하였으나 심첨부에서 2도의 이완기 심잡음이 청진되었다. 피부에서 점상출혈이나 손발톱 밑에 선상출혈은 관찰되지 않았다. 안저 검사에서 왼쪽 눈의 유리체가 혼탁하게 보였고, 망막에 출혈성반이 관찰되었다. 황반의 관자쪽(temporal) 1-2 mm 정도 떨어진 곳에 2-3 mm 정도의 백색의 융기된 반점이 관찰되어 감염성 유리체염과 망막염으로 진단되었다. 검사실 소견으로 일반 혈액검사는 백혈구 7,300/mm³ (호중구 51.2%), 혈색소 9.7 g/dL, 혈소판 185,000/mm³이었고, 생화학검사는 아스파르테이트아미노전달효소(AST) 19 U/L, 알라닌아미노전달효소(ALT) 8 U/L, 총 빌리루빈 0.41 mg/dL, 총단백 8.1 g/dL, 알부민 3.6 g/dL, 혈액요소질소 11.8 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 젖산탈수효소(LDH) 686 U/L, 프로트롬빈시간(PT) 1.01 INR, 활성화부분트롬보플라스틴시간(aPTT) 33.2 sec이었다. C-반응 단백질은 0.7 mg/dL, 적혈구 침강속도는 52 mm/hr였다. 요 검사상 단백질은 검출되지 않았으나, 적혈구 10-19/HPF와 백혈구 50-99/HPF가 관찰되었다. 단순 흉부 방사선 사진은 정상하였고, 심전도에서 특이 소견은 없었다. 5일 전에 시행한 혈액배양검사를 확인한 결과 2쌍에서 효모 모양의 진균이 배양되고 있었다. 오른쪽 팔의 근력저하의 원인에 대한 검사로 시행한 뇌 자기공명영상에서는 대뇌부챗살(corona radiate)과 대뇌섬(lingular lobe)의 급성 경색이 관찰되었다. 인공판막이 있는 환자에서 진균혈증이 있었고, 뇌의 색전성 경색이 동반되어 감염성 심내막염을 조사하기 위하여 경흉부 심장초음파를 시행하였다. 심부전은 동반되지 않았고, 인공판막의 기능은 유지되고

있었으나, 인공 승모판에 1.29×1.12 cm와 1.86×1.32 cm 크기의 운동성 증식증(mobile vegetation)이 관찰 되었다(Fig. 1). 인공 승모판에 대한 수술적 치료를 고려하였으나, 심부전 소견은 없었고 인공판막의 기능이 비교적 잘 유지되고 있었다. 급성기의 색전성 뇌경색과 고령으로 인해 수술 위험성이 높아 항진균제 치료를 하면서 대기 수술을 시행하기로 하였다.

진균에 의한 감염성 심내막염과 안구내염을 진단하고 입원 당일 경험적 항진균제로 AmB-d (0.6 mg/kg를 1일 1회 정주) 투여를 시작하였다. 안구내염에 대해서는 유리체를 천자하였고, AmB-d를 유리체 내로 주사하였다. 치료 4일째 이후 발열은 없어졌으나 6일째 오른손이 차가워지는 증상이 새롭게 발생하였다. 오른쪽 요골 동맥의 약해진 맥박을 확인하고, 오른쪽 팔의 컴퓨터단층촬영 혈관조영술(computed tomographic angiography, CTA)을 시행하였다(Fig. 2). 오른쪽 거드랑동맥의 색전성 폐색을 확인하고 응급 Fogarty 색전제거수술을 시행하였다. 수술 후 오른쪽 요골동맥의 맥박은 다시 촉진되었고, 오른쪽 팔의 체온도 회복되었다. 혈액에서 배양된 효모 모양의 진균은 VITEK-2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) 자동화 시스템의 YST card를 사용한 검사에서 *C. pelliculosa*로 동정되었다. 유리체를 천자하여 얻은 검체와 요골동맥의 제거된 색전에서 혈액과 동일한 칸디다종이 배양되었다.

AmB-d를 투여하고 9일째에 시행한 추적 혈액 배양에서도 혈액 두 쌍에서 모두 *C. pelliculosa*가 동정되었고, 균배양결과가 양성으로 나오기까지 걸린 시간(time to positivity)은 73시간이었다. 치료 4일째 이후 발열이 소실되었다가 7일째 다시 38℃ 이상의 발열이 발생하였다. 치료 9일째에 항진균제는 anidulafungin (100 mg을 1일 1회 정주)으로 교체하였다. Anidulafungin으로 변경하고 4일째 시행한 혈액배양에서는 2쌍 중 1쌍에서 *C. pelliculosa*가 배양되고 균배양 양성 결과가 나오기까지의 시간은 128시간이었고, 이후 발열은 없었다. 내원 15일째 생체판막(Carpentier-Edwards 27 mm)을 이용한 승모판막 재치환수술을 시행하였고, 수술 3일째(anidulafungin 사용 8일째) 시행한 혈액배양에서는 더 이상 칸디다는 배양되지 않았다. 승모판 재치환

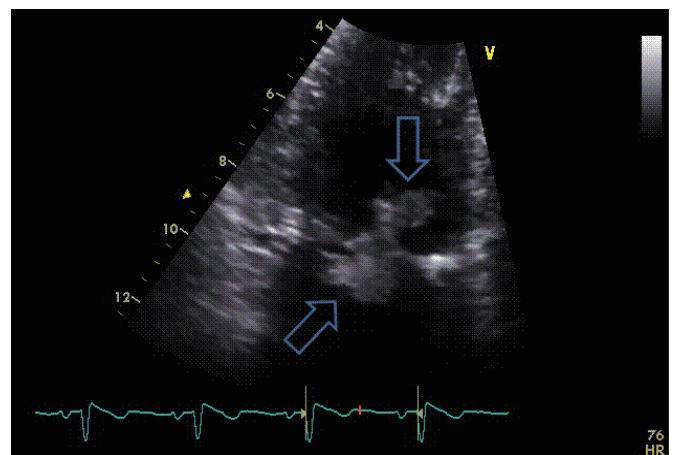


Figure 1. Transthoracic echocardiogram shows two large oscillating vegetations at the mechanical mitral valve (1.29×1.12 cm, 1.86×1.32 cm).

술 시행 이후 6주 동안 anidulafungin을 투여하였으며 부작용은 없었다. 안과 검사에서 망막염은 호전되었고, 왼쪽 눈의 시력은 한천식 시력 검사표상 0.5였다. 오른쪽 팔의 움직임은 5단계(Motor Grade 5)로, 현재는 감염성 심내막염과 안구내염의 재발의 소견 없이 외래 추적관찰 중이다(Fig. 3).

정확한 균동정을 위해 5.8S rRNA 유전자를 포함한 Internal transcribed spacer (ITS) 영역과 28S rRNA 유전자의 D1/D2 영역을 각각 pITS-F와 pITS-R, NL1과 NL4 시발체를 이용하여 염기서열 분석을 시행하였다[12]. ITS 영역을 증폭한 염기서열분석결과 *C. pelliculosa*의 완전체대형인 *P. anomala* (BLAST accession no. AY231609.1)와 100% 일치하였고, *P. anomala*의 다른 이름인 *Wickerhamomyces anomalus* (BLAST accession no. AY231611.1)[13]와 99.0% 일치율을 보였다. 28S rRNA 유전자의 D1/D2 영역 염기서열 분석결과도 *P. anomala* (BLAST accession no. FJ865436.1)와 100% 일치율을 보

였다. Amphotericin B, flucytosine, fluconazole과 voriconazole의 4가지 약제에 대하여 VITEK-2의 AST-YS01 (bioMérieux, Hazelwood, MO, USA)를 이용하여 최소억제농도(MIC)를 측정하였고, echinocandin 중 micafungin에 대하여는 액체배지미량희석법을 이용하여 측정하였다. 최소억제농도 검사결과는 amphotericin B ≤ 0.25 $\mu\text{g/mL}$, flucytosine ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$, fluconazole=2 $\mu\text{g/mL}$, voriconazole ≤ 0.12 $\mu\text{g/mL}$, micafungin=0.06 $\mu\text{g/mL}$ 이었다.

고찰

*C. pelliculosa*는 1958년 간질성 폐렴이 있는 영아에서 처음으로 발견된 이후 드물게 인체감염을 일으키는 것으로 보고되어 왔다[14]. 주로 신생아나 중환자실환자, 면역저하 환자에서 진균혈증을 일으키고, 저체중아에서 뇌실염과 인체면역 결핍 바이러스 감염환자에서 뇌수막염, 신이식 환자에서 요로감염을 일으킨 예도 보고되었다[9, 10, 15-17]. 감염성 심내막염의 보고는 매우 드물어 국내에는 없었고 해외 문헌검색에서 2예 있었다. 한 예는 정맥주사마약 중독환자의 이첨(bicuspid) 대동맥 판막에서 발생한 것으로 Nohinek 등이 최초로 보고하였다[11]. 이후 Lefort 등이 역시 정맥주사마약 중독환자의 대동맥 판막과 승모판막에 발생한 감염성 심내막염을 보고하였다. 이 환자는 진단후 1일째에 수술적 치료를 받았고, amphotericin B와 flucytosine으로 1개월 치료후 fluconazole과 flucytosine을 2개월째 투여 받던 중 사망하였다[1]. 인공판막에 발생한 *C. pelliculosa* 심내막염은 이전에 보고된 바가 없었다. 따라서 본 증례는 *C. pelliculosa*에 의해 발생한 인공판막 심내막염을 성공적으로 치료한 최초 보고이다.

드물게 검출되는 진균의 경우 자동화 시스템으로는 정확히 동정하지 못하는 경우가 많다고 되어 있으나[18], 본 증례의 균주는 VITEK-2 시스템에 의해 *C. pelliculosa*로 동정되었고, ITS 및 D1/D2 영역의 염기서열 분석에서 *C. pelliculosa*의 완전체대형인 *P. anomala*의 염기서열과 100% 일치하여, 균주동정 결과를 확인할 수 있었다.

본 증례에서 *C. pelliculosa*의 항진균제 감수성 검사는 액체배지미량희석법을 이용하여 측정하였다. Flunconazole MIC가 2 $\mu\text{g/mL}$ 으로 다소 상승되어 있었으나 amphotericin B, azole계, echinocandin에 모두 감수성이 있었다. Kalkanci 등이 보고한 소아 중환자실에서 발

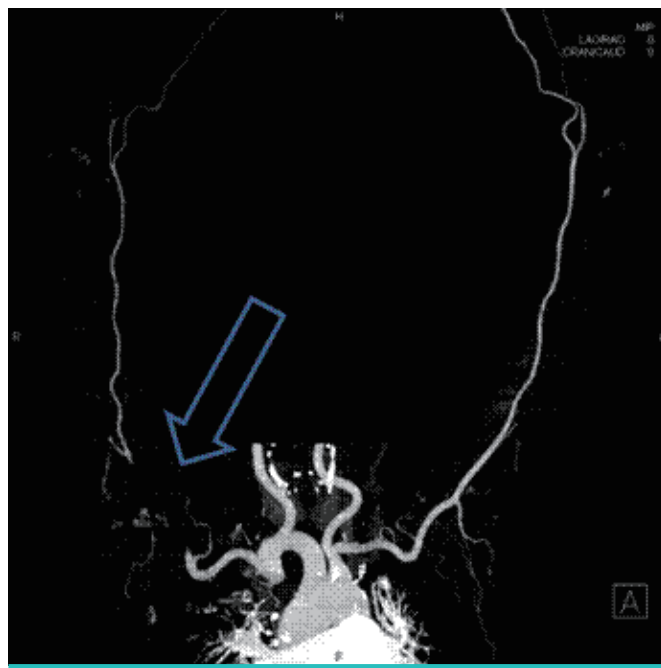


Figure 2. Computed tomographic angiography shows right axillary artery occlusion with patent distal runoff.

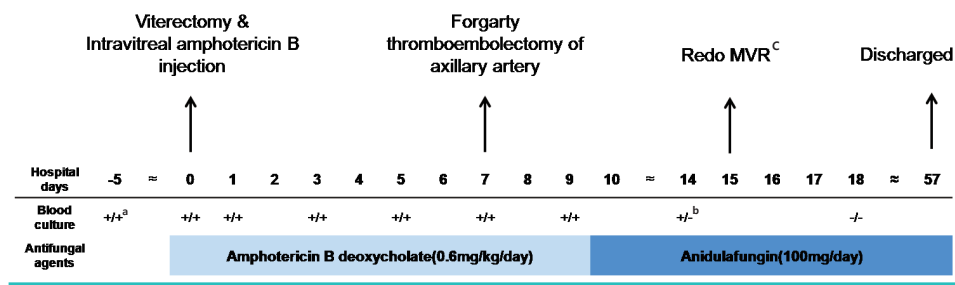


Figure 3. Hospital course of a patient with *C. pelliculosa* was isolated in

^atwo sets of blood.

^bone set of blood.

^cRedo MVR, Redo-mitral valve replacement.

생한 *C. pelliculosa* 균혈증 연구에서도 *C. pelliculosa*의 fluconazole MIC는 16–32 µg/mL로 높았던 반면 echinocandin계열인 micafungin에 대한 MIC는 0.125–0.25 µg/mL로 낮은 분포를 보였다[9].

이 증례에서는 초기에 AmB-d만으로 치료하였으나 치료 6일째 오른쪽 거드랑동맥의 색전성 폐색이 새롭게 관찰되었고, 진균혈증이 지속되어 항진균제를 anidulafungin으로 변경하였다. AmB-d사용 9일째 시행된 추적 혈액배양에서 균배양 양성 결과가 나오기까지의 시간(time to positivity)이 73시간이었었는데 비해 anidulafungin으로 변경하고 4일째 시행한 혈액배양에서는 배양 양성 결과의 시간이 128시간으로 길어졌고, 2쌍 중 1쌍에서만 배양되어 anidulafungin을 투여하면서 효과적으로 혈액내 균의 양이 감소하였음을 추정할 수 있었다[19]. 감염성 심내막염 치료를 위한 항진균제로는 amphotericin B와 echinocandin계열이 권고되는데, amphotericin B가 부유상태뿐 아니라 고착상태(sessile form)의 칸디다에도 최소억제농도가 낮아서 감염성 심내막염 치료에 사용되지만, 부작용이 많고 증식증 내로 침투가 좋지 않아 증식증 내 칸디다를 멸균하는데 한계가 있다[3, 4]. 이에 비해 echinocandin은 생체와 실험에서 생체막내에서 낮은 최소 억제농도를 보여 다른 항진균제에 비해 생체막과 연관된 감염에 유리하게 작용할 것이라고 기대된다[5]. Echinocandin 중 감염성 심내막염에 대한 임상적 자료는 caspofungin에서 가장 많지만[6, 7], anidulafungin은 다양한 칸디다종에 대하여 생체막내에서 더 낮은 최소억제농도를 보였다[20]. 또한 다른 echinocandin과 비교하였을 때 역설효과(paradoxical effect)가 가장 적고 약물 상호작용이 더 적다는 장점이 있다[5]. 하지만, 아직 임상경험은 많지 않아서 인공삼첨판막에 발생한 *C. glabrata*에 의한 감염성 심내막염을 수술과 anidulafungin으로 성공적으로 치료한 1예의 보고만 있을 뿐이다[8]. 이 증례에서는 결국 판막치환술을 실시하고 완치되었지만, caspofungin의 경우 자연판막과 인공판막 심내막염에서 수술적 치료 없이 치료에 성공한 경우가 있으므로[6, 7], 향후 anidulafungin 단독치료에 대한 연구도 필요할 것이다. Echinocandin은 뇌척수액내와 안구내로의 투과율이 낮다고 알려져 있으나[3], AmB-d 또는 fluconazole 치료에 반응하지 않는 안구내염에서 차선 치료제로 사용할 수 있도록 권고되고 있으며[3], 이 증례의 환자에서도 초기 AmB-d의 안구 내 주입술 이후 anidulafungin을 사용하면서 안구내염의 악화는 없었다. 안구내염에서 anidulafungin의 효과를 판단하려면 임상경험이 더 필요할 것으로 생각한다.

칸디다 생체막은 항진균제가 진균세포에 도달하는 것을 방해하고, 생체막내 칸디다는 숙주의 방어면역기전에 잘 반응하지 않고, 항진균제에 대한 감수성이 감소하거나, 내성을 잘 획득하므로[2] 심내막염, 특히 인공판막에 발생한 심내막염의 경우 항진균제만으로는 완치가 어려워 수술적 치료를 함께 하는 것이 표준 치료로 권고되고 있다[3]. Lefort 등이 보고한 *C. pelliculosa* 인공 판막 심내막염 증례에서는 응급수술 후 항진균제 치료를 받았으나 환자가 치료 중 사망하였던 반면[1], De Rosa 등이 보고한 *C. glabrata* 인공판막 심내막염 증례에서는 anidulafungin을 2주간 사용한 후 수술을 시행하여 환자가 호전되었다[8]. 본 증례의 경우 환자는 고령이고 뇌경색이 동반되어 수술에 따

른 위험성이 높은 반면, 심초음파상 인공판막의 기능이 비교적 잘 유지되었고 심부전이 동반되지 않은 점을 고려해서 항진균제치료로 균을 줄이고 환자 상태가 안정되기를 기다려 수술을 시행하여 성공적으로 치료하였다. 이러한 증례들을 근거로 수술에 따른 위험이 높은 칸디다 심내막염 환자에서 먼저 anidulafungin으로 치료 후 수술하는 방법을 선택적으로 고려해 볼 수 있을 것으로 생각된다.

*C. pelliculosa*에 의한 감염성 심내막염은 매우 드물지만 치명적이고, 특히 인공판막을 가지고 있는 경우 치료가 어렵다. 본 증례는 *C. pelliculosa*에 의한 인공판막 심내막염을 국내 최초로 보고하였으며, anidulafungin 사용과 판막치환술을 통해 성공적으로 *C. pelliculosa* 인공판막 심내막염을 치료한 증례로 향후 칸디다 감염성 심내막염에서 anidulafungin의 역할을 기대해 볼 수 있을 것으로 생각된다.

References

1. Lefort A, Chartier L, Sendid B, Wolff M, Mainardi JL, Podglajen I, Desnos-Ollivier M, Fontanet A, Bretagne S, Lortholary O; French Mycosis Study Group. Diagnosis, management and outcome of *Candida endocarditis*. Clin Microbiol Infect 2012;18:E99-E109.
2. Douglas LJ. *Candida* biofilms and their role in infection. Trends Microbiol 2003;11:30-6.
3. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JE, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;48:503-35.
4. Rubinstein E, Noriega ER, Simberloff MS, Rahal JJ Jr. Tissue penetration of amphotericin B in *Candida endocarditis*. Chest 1974;66:376-7.
5. Chen SC, Slavin MA, Sorrell TC. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. Drugs 2011;71:11-41.
6. Jiménez-Expósito MJ, Torres G, Baraldés A, Benito N, Marco F, Paré JC, Moreno A, Claramonte X, Mestres CA, Almela M, García de la María C, Pérez N, Schell WA, Corey GR, Perfect J, Jiménez de Anta MT, Gatell JM, Miró JM. Native valve endocarditis due to *Candida glabrata* treated without valvular replacement: a potential role for caspofungin in the induction and maintenance treatment. Clin Infect Dis 2004;39:e70-3.
7. Lye DC, Hughes A, O'Brien D, Athan E. *Candida glabrata* prosthetic valve endocarditis treated successfully with fluconazole plus caspofungin without surgery: a case report and literature review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24:753-5.
8. De Rosa FG, D'Avolio A, Corcione S, Baietto L, Raviolo S, Centofanti P, Pasero D, Rinaldi M, Di Perri G. Anidulafungin

- for *Candida glabrata* infective endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:4552-3.
9. Kalkanci A, Dizbay M, Turan O, Fidan I, Yalçın B, Hirfanoğlu I, Kuştimur S, Aktaş F, Sugita T. Nosocomial transmission of *Candida pelliculosa fungemia* in a pediatric intensive care unit and review of the literature. *Turk J Pediatr* 2010;52:42-9.
 10. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, Soldani F, Bellino S, Solbiati M, Danzi MC, Vento S, Todeschini G, Vivenza C, Concia E. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:602-7.
 11. Nohinek B, Zee-Cheng CS, Barnes WG, Dall L, Gibbs HR. Infective endocarditis of a bicuspid aortic valve caused by *Hansenula anomala*. *Am J Med* 1987;82:165-8.
 12. Kim MN, Shin JH, Sung H, Lee K, Kim EC, Ryoo N, Lee JS, Jung SI, Park KH, Kee SJ, Kim SH, Shin MG, Suh SP, Ryang DW. *Candida haemulonii* and closely related species at 5 university hospitals in Korea: identification, antifungal susceptibility, and clinical features. *Clin Infect Dis* 2009;48:e57-61.
 13. Versalovic J. *Candida*, *Cryptococcus*, and Other Yeasts. In: Versalovic J, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. 10th ed. Washington DC: ASM press; 2011:1793-821.
 14. Wang CJ, Schwarz J. The etiology of interstitial pneumonia identification as *Hansenula anomala* of a yeast isolated from lungs of infants. *Mycopathol Mycol Appl* 1958;9:299-306.
 15. Ratcliffe L, Davies J, Anson J, Hales S, Beeching NJ, Beadsworth MB. *Candida pelliculosa* meningitis as an opportunistic infection in HIV: the first reported case. *Int J STD AIDS* 2011;22:54-6.
 16. Murphy N, Buchanan CR, Damjanovic V, Whitaker R, Hart CA, Cooke RW. Infection and colonisation of neonates by *Hansenula anomala*. *Lancet* 1986;1:291-3.
 17. Qadri SM, Al Dayel F, Strampfer MJ, Cunha BA. Urinary tract infection caused by *Hansenula anomala*. *Mycopathologia* 1988;104:99-101.
 18. Castanheira M, Woosley LN, Diekema DJ, Jones RN, Pfaller MA. *Candida guilliermondii* and other Species of *Candida* Misidentified as *Candida famata*: Assessment by the Vitek 2, DNA-sequencing Analysis, and Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry in Two Global Antifungal Surveillance Programs. *J Clin Microbiol* 2013;51:117-24.
 19. Choi SH, Chung JW. Time to positivity of follow-up blood cultures in patients with persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:2963-7.
 20. Fiori B, Posteraro B, Torelli R, Tumbarello M, Perlin DS, Fadda G, Sanguinetti M. In vitro activities of anidulafungin and other antifungal agents against biofilms formed by clinical isolates of different *Candida* and *Aspergillus* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3031-5.