



Sinusitis micótica no invasiva y lesiones ungueales por *Neoscytalidium dimidiatum.* Comunicación de dos casos en República Dominicana

Noris Salcedo Inoa ¹.

Bethania Severino ².

Sandra Cabrera Castillo ³.

Johanna Diplan ⁴.

¹Docente Universidad Iberoamericana, Encargada de la Sección de Micología del Laboratorio Clínico del Hospital General de la Plaza de la Salud. Santo Domingo. República Dominicana. ncsalcedo@gmail.com

²Otorrinolaringóloga, Cirujana Cabeza-Cuello, Hospital Salvador B. Gautier, Santo Domingo, República Dominicana.

³Dermatóloga cirujana. Coordinadora del Departamento de Dermatología Hospital General de la Plaza de la Salud, Santo Domingo, República Dominicana.

⁴Otorrinolaringóloga, Cirujana Cabeza-Cuello, Hospital Salvador B. Gautier, Santo Domingo, República Dominicana.

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Mayo del 2013 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

Neoscytalidium dimidiatum es un hongo dematiáceo coelomiceto, patógeno de ciertas plantas tales como árboles frutales. Se ha encontrado en área tropicales en los pies de individuos sanos sin historia específica de trauma o exposición, y bajo condiciones especiales pueden llegar a la infección. Puede producir infecciones invasivas en individuos immunocomprometidos. El objetivo de este trabajo es informar dos casos de infecciones por *Neoscytalidium dimidiatum*. Primer caso: paciente femenina de 72 años, quien presenta un cuadro de seis meses de evolución caracterizado por congestión nasal acompañado de rinorrea izquierda amarillenta y cefalea frontal. Se realiza cirugía endoscópica de senos paranasales. Segundo caso es un masculino de 46 años de edad, que había vivido en España y Francia por un año, se presenta con afección de las uñas del primer dedo del pie izquierdo y derecho, con respuesta poco efectiva a tratamientos con antifúngicos convencionales. Del material quirúrgico procedente de ambos casos se aísla en medios micológicos comunes, un moho de crecimiento rápido de aspecto algodonoso grisáceo. Al examen microscópico de una preparación del cultivo muestra hifas y artroconidias que varían en su diámetro, característicos de *Neoscytalidium dimidiatum* (*N. dimidiatum*). Los aspectos del hongo y el diagnóstico micológico serán discutidos.

PALABRAS CLAVE: *Neoscytalidium dimidiatum*, micosis subcutánea, sinusitis maxilar, micosis ungueal.

NON INVASIVE MYCOTIC SINUSITIS WITH NAIL LESIONS CAUSED BY NEOSCYTALIDIUM DIMIDIATUM. REPORT OF TWO CASES IN DOMINICAN REPUBLIC

SUMMARY

Neoscytalidium dimidiatum is a dematiaceous coelomicete fungus, pathogen of certain fruit-bearing trees. It has been found in tropical areas and can be infective in certain conditions, for instance in immunodeficient individuals. This work describes two cases of infections by *Neoscytalidium dimidiatum*. Case 1.: A 72-year-old female, without history of trips abroad, who presents a history of six months of evolution characterized by nasal congestion accompanied of yellowish rhinorrhea in the left side and frontal migraine. Endoscopy Surgery of paranasal sinuses was performed. Case 2. Male 46 years of age, who had lived in Spain and France for one year; he presented complaining of an infection in the fingernails of the first left and right toes, with a slightly effective response to treatments with conventional antifungals. The surgical Material obtained from both cases was isolated in mycological cultures, being a mold of rapid growth and of cottony greyish aspect. Microscopy examination of a slide culture showed hyphae and arthroconidias that varies in its diameter, typical of *Neoscytalidium dimidiatum*. Fungal characteristics and Mycological diagnosis are discussed.

KEY WORDS: *Neoscytalidium dimidiatum*, subcutaneous mycosis, maxillary sinus, nail

SINUSITIS MICÓTICA NO INVASIVA Y LESIONES UNGUEALES POR NEOSCYTALIDIUM DIMIDIATUM. COMUNICACIÓN DE DOS CASOS EN REPÚBLICA DOMINICANA.

INTRODUCCIÓN

Los hongos no dermatofitos son agentes causales de onicomicosis y dermatomicosis. Estas infecciones se adquieren del medio ambiente especialmente en personas expuestas no protegidas con ropa o zapatos protectores ⁽¹⁾.

Scytalidium dimidiatum es un hongo dematiáceo que actualmente se considera la forma anamorfa artroconidial del hongo *Nattrassia mangiferae*, anteriormente conocida como *Hendersonula toruloides*. Fue descrito inicialmente como patógeno vegetal en áreas tropicales y subtropicales ^(1,2), vive en la tierra y en las raíces de árboles frutales como los viñedos, papas, mango, yuca, pino y plátanos. Se ha reportado en Inglaterra, India, Rhodesia (actual Zimbabwe), España, Guinea Ecuatorial y USA, siendo capaz de provocar lesiones fúngicas oportunistas tanto en pacientes inmunodeprimidos como en inmunocompetentes ⁽²⁻⁷⁾, habiéndose presentado algunos casos de infecciones subcutáneas o diseminadas ⁽⁸⁾.

Scytalidium dimidiatum afecta la piel y las uñas, con síntomas clínicos muy parecidos a los producidos por dermatofitos ^(6,9,10). En la planta del pie pueden observarse descamación, hiperqueratosis o ambas. En los espacios interdigitales de los dedos de los pies hay descamación y a veces maceración.

En los últimos años se han descrito numerosos casos de dermatomicosis por *S. dimidiatum* en pacientes que han viajado o proceden de áreas en las que el hongo es endémico como en África, el Caribe, Asia, India y América Central. También se han detectado algunos casos de infección por *S. dimidiatum* en pacientes de zonas no endémicas y sin antecedentes de viajes a dichas áreas ^(3, 5, 6,9).

Últimamente se ha propuesto que *S. dimidiatum* sea re-clasificado como *Neoscytalidium dimidiatum* ^(10, 11).

CASO CLÍNICO 1

Mujer de 72 años de edad, residente en una zona rural de Barahona, República Dominicana, hipertensa desde hace 8 años, controlada con enalapril 20 mg/día. Sin historia anterior de viajes domésticos o al extranjero. Sin antecedente de consumo de tabaco, alcohol, drogas ilegales o de contacto con personas con enfermedades sospechosas.

Acude a la consulta de otorrinolaringología por congestión nasal de predominio izquierdo

acompañado de rinorrea amarillenta del mismo lado, cefalea opresiva de mediana intensidad frontal y mareos de 6 meses de evolución, sin tratamiento.

Al examen físico en buen estado general, afebril (37.2C). Presión arterial 130/80 mm Hg, pulso de 74/min, respiraciones 16/min, orientada en tiempo espacio y persona.

No presentaba proptosis y la movilidad ocular estaba intacta así como el examen visual. Ausencia de adenopatías, las membranas timpánicas eran normales. La auscultación pulmonar era normal, con un patrón respiratorio fisiológico. Tanto el examen físico a nivel cardiaco, de abdomen y las extremidades no mostraban datos patológicos. Una evaluación cuidadosa de la piel no mostró lesiones.

Ante la presencia de sensibilidad a la presión de senos paranasales, se realiza examen endoscópico nasal demostrándose tejido polipoideo necrótico marrón verdoso en meato nasal izquierdo con múltiples pólipos que llenan la totalidad del antro maxilar izquierdo.

Los exámenes de laboratorio realizados incluyeron: un hemograma, glicemia, creatinina, AST, ALT, VIH (ELISA), examen de orina y perfil lipídico completo, solo con valores ligeramente elevados de colesterol total. Se realiza una Tomografía axial computarizada (TAC), no contrastada de senos paranasales que muestra densidad tisular en antro maxilar izquierdo y celdillas etmoidales del mismo lado con densidad metálica en antro maxilar derecho. No se encontraron datos de afectación orbitaria ni de presencia de fluidos o evidencias sugerentes de procesos destructivos en cara o cráneo (Figura 1).



Figura. 1. TAC de senos paranasales. Se visualizan senos paranasales donde se observa densidad tisular en antro maxilar izquierdo y celdillas etmoidales izquierdas. Nótese una densidad metálica en seno maxilar izquierdo.

No presenta cambios clínicos en su evolución posterior a su primer examen físico, realizándose 2 meses después cirugía con abordaje endoscópico (uncinectomía, antrostomia maxilar amplia, etmoidectomía anterior y posterior), sin presencia de eventos a citar en intraoperatorio. Encontrándose: **1-** Presencia de secreciones purulentas, degeneración polipoidea de cornete medio izquierdo ocupando meato medio y parte de la fosa nasal. **2-** Dentro de seno maxilar tejido necrótico, marrón verdoso entremezclado con pólipos llenando en su totalidad tanto el seno maxilar izquierdo como las celdillas etmoidales anteriores. **3-** Debilidad de la pared posterior del seno maxilar.

De alta posterior con irrigaciones nasales de solución salina normal 0.9% y con referimiento al departamento de Infectología para tratamiento. El paciente fue tratado, con Voriconazol de 200 Mg por tres meses y seguimiento hasta negativización del cultivo de control.

Se toman en dicho procedimiento varias biopsias de seno maxilar y tejido polipoideo y etmoides que revela cambios secundarios a inflamación crónica, sospechoso de proceso alérgico acompañado de calcificaciones y presencia de hifas. El examen micológico del tejido de la muestra clínica de seno maxilar Izquierdo se observa con Coloración de Grocott, hifas oscuras y otras claras (figura 2 A, 400X). Los cultivos de material necrótico purulento de seno nasal revelaron un hongo de inicio blanco-gris filamento, sobre cada uno de las fracciones de tejido inoculado, tornándose más oscuro al envejecer, de crecimiento rápido (5-6 días) tanto en medio Sabouraud con cloranfenicol (SBC), Sabouraud Modificado Emmons (SBM) y en Agar papa (AP), con ausencia de crecimiento en el medio Micobiotic Agar con ciclohexamida (MIC) a 30 °C (Figura 2 B). Al analizar el cultivo al microscopio con coloración de azul de lactofenol (Figura 2C), se observaron hifas hialinas septadas de paredes delgadas ramificadas de diferente grosor y artroconidias septadas pardas o hialinas, de paredes gruesas redondeadas o rectangulares, unicelular o bicelular con el septo de pared gruesa, tal como lo describen diferentes autores (6-10), identificándose a *Neoscytalidium dimidiatum*. En el estudio de histopatología con Gomori methanamine silver nitrate (GMS), se observa pequeñas hifas marrón claro y negativo a malignidad.

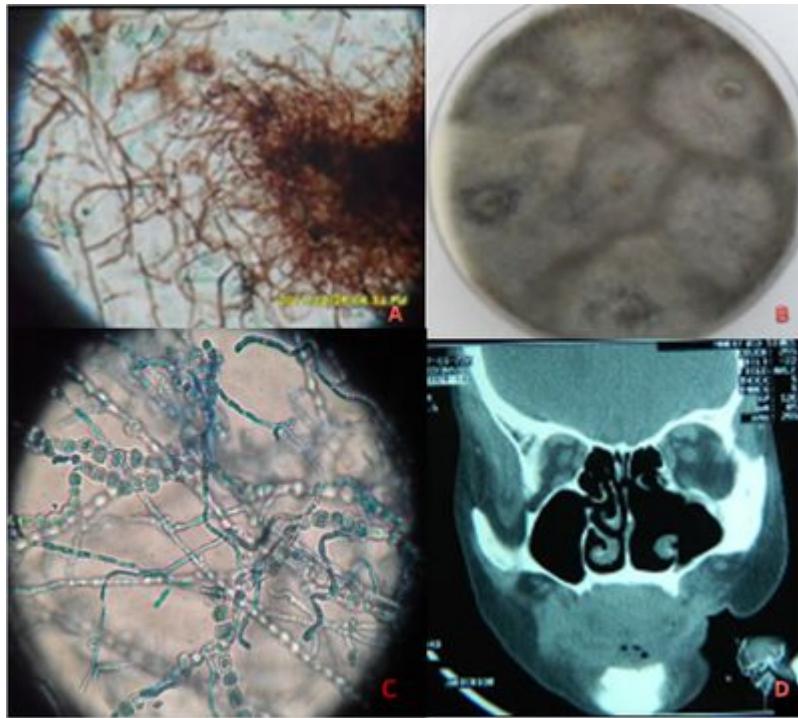


Figura. 2. A) Coloración de Grocott de la muestra clínica de seno maxilar izquierdo. Obsérvese hifas oscuras e hifas claras. (40X). B) Colonias filamentosas color Gris-negro de *N. dimidiatum* en Sabouraud Dextrosa Agar a 30 °C. C) Preparación del cultivo con tinción de azul de lactofenol: obsérvese hifas claras delgadas y artroconidias oscuras unicelular y bicelular 400X de *N. dimidiatum*. D) TAC control que demuestra la resolución completa.

Por buena evolución clínica se continúa con el mismo esquema antifúngico por un mes más y Control a los 6 meses de iniciado el tratamiento con exploración endoscópica que muestra resolución de la enfermedad con tomografía axial computarizada normalizada. Figura (2 D). Se le toma una segunda muestra control, la cual se envía al laboratorio, éste reporta negativo para hongos.

CASO CLÍNICO 2

Paciente masculino de 46 años de edad, natural y procedente de Santo Domingo. Con historia de viajar con frecuencia a zonas rurales Dominicanas, y de haber vivido en España y Francia donde realizó estudios por un año.

Acude a la consulta por presentar distrofia ungueal del primer dedo del pie izquierdo destacándose principalmente por hiperqueratosis y coloración pardo-amarillento de la uña, con varios años de evolución, (Figura 3 A). El paciente había recibido tratamientos tópicos y sistémicos con antifúngicos por más de un año, sin ninguna mejoría. Se observa ligero ahuecamiento en uña del primer dedo pie derecho.

El material extraído por raspado de la uña pie izquierdo es tratado con solución de hidróxido de sodio al 20 % observándose hifas irregulares y septadas (fig. No. 3B). Se inoculan las muestras a en medios sólidos Sabouraud dextrosa Agar (SB) y Agar Micobiotic (MIC). Se observa crecimiento en SB de un moho algodonoso grisáceo por el anverso y negro en el reverso, de 4-6 días de crecimiento, pero sin crecimiento en MIC Agar (en tres ocasiones), Figura No. 3 C-E. En una preparación de cada cultivo con azul de lactofenol se observan las mismas características que en el caso No. 1, se identifica a *N. dimidiatum*. (Figura 3 F.)

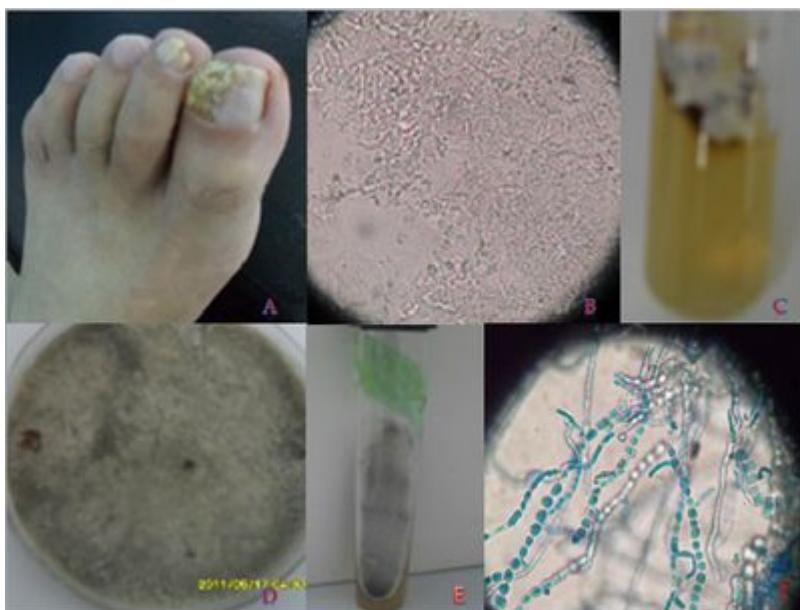


Figura # 3. A) distrofia ungueal del primer dedo del pie izquierdo destacándose principalmente por hiperqueratosis y coloración pardo-amarillenta. B) (KOH 400X), caso 2 de uña pie izquierdo: se observan filamentos tabicados e hifas irregulares (1ra muestra). C-E) Primer Cultivo (C), segundo (D) y tercero (E), de uña pie Izquierdo: se observa crecimiento en Sabouraud cloranfenicol a 30 °C a los 6 días de incubación de un moho algodonoso grisáceo por el anverso y negro en el reverso. F) Preparación de los cultivos en azul de lactofenol (400 X), se observan hifas hialinas delgadas, septadas y artroconidias oscuras o hialinas de paredes gruesas.

Analíticas realizadas: Hemograma, examen de orina, coprologico, creatinina, glicemia dentro

de los rangos normales. HIV1/HIV2, HBS-AG y HCV no reactivos. Colesterol 250 mg/dL [0-200mg/dL], Triglicéridos 293 mg/dL (48-150 mg/dL), LDL 153 (0-130), estos tres últimos ligeramente elevados.

Se le recomendó al paciente remover las lesiones quirúrgicamente y se le trató con Itraconazol 300 mg diario por 1 mes con poca mejoría (Figura 4 A), se programa cirugía. Tres meses después se realiza una ablación quirúrgica de la uña del pie izquierdo, obteniéndose una tumoración redondeada blanquecina con reporte de hifas tanto en el examen micológico como en la biopsia con H&E (Figura 4 B, C).

Se muestra completa curación de la uña pie izquierdo, (Figura 4 D), y ningún cambio en la uña del pie derecho la cual no fue intervenida.



Figura 4. A) Uña pie izquierdo después de un mes de tratamiento. B) Ablación quirúrgica. C) Tumoración redondeada blanquecina. D) Ambos pies post cirugía.

Una muestra tomada de la uña de pie derecho, también resultó positivo a *Neoscytalidium dimidiatum* en todos los análisis micológicos figura 5 A-C.



Figura 5. **A)** Uña pie derecho, hiperqueratosis y coloración pardo-amarillento de la uña aún después de tratamiento con Itraconazol. Positiva a *N. dimidiatum*, luego de realizarse prueba directa con KOH y cultivo. **B)** Cultivo del material de uña pie derecho, colonias oscuras en SB cloranfenicol. **C)** Preparación en del cultivo con tinción de azul de lactofenol: Hifas hialinas delgadas septadas y artroconidias oscuras de paredes gruesas 400x.

DISCUSIÓN

Las infecciones más frecuentes por *Neoscytalidium dimidiatum* son las dermatomicosis, (1,3,4-7) mientras que las invasivas son raras, habiéndose descrito casos de infección subcutánea, micetomas, lesiones faciales, sinusitis maxilar, endoftalmitis, en pacientes inmunodeprimidos o después de una lesión traumática con ruptura de la barrera epidérmica de protección. La diabetes ha sido la condición más importante que predispone a lesiones subcutáneas, abscesos de tobillos y en seno maxilar⁽⁷⁻¹¹⁾. Otras condiciones asociadas encontradas han sido la cirrosis, el trauma, la terapia inmunosupresora, la quimioterapia y el trasplante de órganos. Otros reportes incluyen fungemia⁽¹²⁾, y otras localizaciones como abscesos del sistema nervioso central, osteomielitis, cerebral, en región abdominal, pleural, pulmonar entre otras.^(2, 11,13, 14)

Al-Rajhi et al⁽¹⁵⁾, encontraron un caso no común de endoftalmitis por *Scytalidium dimidiatum*, después de un trauma o post cirugía, en un paciente de 46 años en su ojo derecho, el cual había sido tratado por largo tiempo con antibióticos como profilaxis por la sospecha de endoftalmitis bacteriana, perdiendo la visión y la infección solo fue erradicada

por enucleación y tratado con Anfotericina B con poca respuesta.

En el primer caso de onicomicosis presentado en República Dominicana⁽¹⁶⁾, se encontró dermatosis diseminada en los primeros ortejos de ambos pies con afección de las láminas ungueales, discreta hiperqueratosis subungueal distal con melanoniquia, en una paciente de 35 años de edad, de labores del hogar con varios años de evolución, se identificó a *S. dimidiatum* como agente causal. En cuanto a la resistencia a los tratamientos⁽¹⁷⁾ "la melanina en muchos microorganismos genera mayor resistencia a los compuestos antimicrobianos y principalmente a los antimicóticos", lo cual es característico de hongos dematiáceos como lo es *N. dimidiatum*.

Aun *N. dimidiatum* es inhibido por la ciclohexamida contenido en el MYC, en este medio podría crecer un dermatofito. Las lesiones cutáneas, tipo *Tinea pedis*, y *T. unguium* y *T. manuum* son clínicamente indistinguibles de las producidas por dermatofitos, y se localizan mayormente en pies. Hay infección mixta con dermatofitos en 10-30% de los casos⁽¹³⁾.

Las infecciones debidas a *N. dimidiatum* son difíciles de curar, siempre, de ser posible, la remoción quirúrgica de las lesiones fúngicas ayudan al disminuir el tamaño del inoculo, necesitando siempre aparte de esta medida de antifúngicos ya sean orales, tópicos o sistémicos, según la severidad de la enfermedad⁽¹³⁾.

Se ha descrito resistencia tanto a los azoles (fluconazol, itraconazol, ketoconazol) y hay poca literatura relacionada con resistencia a la anfotericina B, al voriconazol y caspofungina, con casos⁽¹⁴⁻¹⁶⁾, que fueron multiresistentes incurables o que solo alcanzaron una leve mejoría. Esto puede deberse en parte por el hecho de que, en general, los hongos dematiáceos debido a la presencia de melanina, presentan mayor resistencia a los antimicóticos⁽¹⁷⁾.

Para los casos de dermatomicosis se ha usado pomada de Whitfield para tratar infecciones por *Scytalidium*, aun así, ningún de las drogas antifúngicas disponibles actualmente produce un resultado consistente⁽¹⁸⁾.

Los sitios más comunes de las infecciones son en pies, palmas y uñas por contacto directo o indirecto con suelos y plantas contaminadas, que muchas veces no llegan a infecciones crónicas a menos que el individuo se vea afectado su sistema inmunológico^(16, 19).

Los casos de infección diseminada por *Scytalidium* son muy raras afectando con mayor frecuencia a los pacientes inmunocomprometidos⁽¹⁹⁾, presentándose algunas excepciones^(2,20), como es el caso de un paciente joven inmunocompetente diagnosticado con una infección invasiva no traumática por *Scytalidium dimidiatum* involucrando la región orbital izquierda y seno maxilar.

En el presente caso de onicomicosis a pesar del hongo presentar consistentemente resistencia a los diferentes antifúngicos convencionales, era un paciente que fue tratado por tres meses con Itraconazol, siendo necesario la ablación ungueal. "Una terapia Optima no ha sido desarrollada aun para la infección causada por *N. dimidiatum*⁽¹¹⁾, nuevos agentes antifúngicos y opciones terapéuticas alternativas necesitan ser exploradas". *N. dimidiatum* por su caracterí-

stica de formar colonias oscuras y su confirmación de producción de melanina⁽¹¹⁾ y la creciente evidencia que sugiere que la melanización asegura la supervivencia y es un factor de virulencia, la cual protege contra las agresiones del medio ambiente y del huésped, así como la reducida susceptibilidad que confiere contra muchos de los antimicóticos usados de las especies de hongos dematiaceos y lo protegen de las radiaciones ultravioleta, temperaturas extremas^(7,11,17,20,21) , además de producir keratinasa y una enzima que ayuda a la invasión de la piel.

En el caso No. 1, la paciente fue tratada exitosamente con Voriconazol, sin ignorar que la cirugía es de gran ayuda lo cual es demostrada por la resolución de las lesiones en la tomografía axial computarizada Figura 2 D.

A pesar de que esta paciente no tiene historia de viajes al exterior, es de importancia recordar que vive en zona rural del sur del país, es ama de casa y con frecuencia colecta ramas secas para hacer fuego y cocinar sus alimentos, lo cual podría representar una actividad relacionada con la posibilidad de contagio.

Algunos autores han demostrado⁽²¹⁾ , que el "voriconazol y la Anfotericina B son los medicamentos que podrían ser una promesa para el tratamiento de estas infecciones", El Itraconazol y la Anfotericina B son consistentes con otros resultados in vitro de susceptibilidad^(12,14) , pues presentan bajos MICs. Las actividades de antifúngicos como el Posaconazol, Caspofungina y Terbinafina varían según el aislamiento, algunos de ellos con valores bajos de MICs y otros con valores altos.

Khan et al⁽²²⁾, reportaron el primer caso cutáneo en Kuwai el cual fue tratado exitosamente con aplicaciones tópicas de Clotrimazol en crema, mientras que Moutran et. al⁽²³⁾ , reportaron un caso de infección subcutánea por *N. dimidiatum* en un paciente inmunocomprometido, con uso prolongado de corticosteroides, que fue tratado con éxito con Anfotericina B.

Desde que Arenas e Isa en el 2002⁽¹⁶⁾, reportaron el primer caso de onicomicosis y pese a realizar una búsqueda sistematizada de bibliografía que muestre otros casos a nivel local, consideramos nuestro presente trabajo como el segundo y tercero reporte de *N. dimidiatum* en el País, cuyos aislamientos cepa # 351209(1er caso) y cepa # 443156 (2do caso) fueron confirmados como *N. dimidiatum* por el Dr. Luis Zaror y colaboradores, en el Laboratorio de Microbiología, Universidad Mayor, sede Temuco, Chile.

Es importante destacar la posibilidad de la aparición de nuevos casos ya que estamos localizados en el trópico y habiéndose implementado los recursos tecnológicos para un adecuado diagnóstico, por lo que toda infección positiva al examen directo con la presencia de filamentos diferentes a los producidos por dermatofitos, deberíamos de sospechar de una infección por *N. dimidiatum* y confirmarse con cultivo teniendo en cuenta que el hongo no crece en los medios con actidiona (cicloheximida), antibiótico polieno que se incorpora habitualmente al medio de Sabouraud para el aislamiento de los dermatofitos, o que comercialmente está contenido en el Micobiotic Agar^(8, 10,24) .

Í%osta podría ser la causa de que estas infecciones no sean detectadas a tiempo y también la

causa de la baja incidencia reportada en muchos países, quedando muchos casos sin diagnosticar^(13, 24,25). Ante la sospecha clínica y una correcta identificación del agente causal por medio de un adecuado diagnóstico que incluya estudios micológicos⁽²⁴⁾, mejorará el curso de la enfermedad y evitará costos innecesarios, complicaciones y efectos secundarios ligados al uso de antifúngicos inadecuados de prolongado uso y potencialmente tóxicos⁽¹³⁾. Es de suma importancia el aislamiento repetido del agente micótico, para poderlo considerar como causante de la lesión⁽²⁶⁾.

Agradecimientos: a los Dres Luis Zaror, Ivan Peñafiel y Gabriel Smester por sus colaboraciones en el presente estudio.

REFERENCIAS

1. Vásquez Flores H, Mendoza Rodríguez C, Arenas R. Onicomicosis por *Scytalidium* sp. Revisión de infecciones por *Scytalidium* (Scytalidiosis) a propósito de un caso de melanoniquia. Dermatología Rev Mex. 2005; 49:168-73.
2. Einav H, Izhar U, Benenson S, Admon D, Hidalgo-Grass C, Polacheck I, et al. Invasive *Scytalidium dimidiatum* Infection in an Immunocompetent Adult. J Clin Microbiol.[en línea]2009;47(4):1259-63. Disponible en: http://jcm.asm.org/cgi/reprint/47/4/1259.Citado_en_PubMed PMID 19193834.
3. Lacaz da Silva C, Pereira A, Heins-Vaccari EM, Cucélc, Benatti C, Spina Nunes R, et al. Onychomycosis caused by *Scytalidium dimidiatum*. Report of two cases. Review of the taxonomy of the synanamorph and anamorph forms of this coelomycete. Rev. Inst. Med. trop. (S. Paulo). 1999; 41 (5): 319-23.
4. Nascimento Pontarelli L, Hasse J, Galindo Cdo C, Coelho MP, Nappi BP, Ivo-Dos-Santos J. Case report onychomycosis by *Scytalidium dimidiatum*: Report of two cases in Santa Catarina, Brazil. Rev. Inst. Med. trop. (S. Paulo). 2005; 47(6):351-3.
5. Álvarez P, Enríquez AM, Toro C. Dermatomicosis de importación por *Scytalidium dimidiatum*: a propósito de tres casos. Rev Iberoam Micol. 2000; 17: 102-10.
6. Padín C, Fernandez-Zeppenfeldt G, Yegres F, Richard-Yegre N. *Scytalidium dimidiatum*: hongo oportunista para el hombre y árboles de Mangifera. Rev Iberoam Micol. 2005; 22: 172-3.
7. Morris-Jones R, Youngchim S, Hextall JM, Gomez BL, Morris-Jones SD, *Scytalidium dimidiatum* causing recalcitrant subcutaneous lesions produces melanin. J Clin Microbiol.2004; 42(8):3789-94.
8. St-GermainG , Summerbell R. Identifying filamentous fungi. A clinical Laboratory Handbook. Edicion en Ingles. Star Publishing; 1996. P.188-9.
9. Larone D.H. Medically Important Fungi A guide to identification 4th edition, ASM Press,

Washington DC; 2002: 211-212.

10. Bonifaz Infecciones por *Scytalidium* sp. y *Hendersonula toruloidea*, en Micología Médica Básica. 4ta. Ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2012. p. 407-8.
11. Madrid H, Ruíz-Cendoya M, Cano J, Stchigel A, Orofino R, Guarro J. Genotyping and in vitro antifungal susceptibility of *Neoscytalidium dimidiatum* isolates from different origins. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 4:351-4.
12. Sigler L, Summerbell RC, Poole L, Wieden M, Sutton DA, Rinaldi MG et al. Invasive *Natrassia mangiferae* e Infections: Case Report, Literature Review, and Therapeutic and Taxonomic Appraisal. *J Clin Microbiol*. 1997 Feb; 35(2): 433-440.
13. Crespo-Erchiga V, Martínez-García S y Martínez-Pilar L. Dermatomicosis por *Scytalidium*. 2005; 20(10):498-503.
14. Dunn J J, Wolfe M J, Trachtenberg J, Kriesel JD, Orlandi RR, Carroll KC. Invasive Fungal Sinusitis Caused by *Scytalidium dimidiatum* in a Lung Transplant Recipient. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(12): 5817-9.
15. [al-Rajhi AA](#), [Awad AH](#), [al-Hedaithy SS](#), [Forster RK](#), [Caldwell KC](#). *Scytalidium dimidiatum* fungal endophthalmitis. *Br. J. Ophthalmol*. 1993; 77(6):388-90
16. Arenas R, Isa Isa R. Onicomicosis por *Scytalidium*. Anamorfo de *Natrassia mangiferae*. Primer caso en República Dominicana. *Rev. Dom Dermatol*. 2002; 29(2):19-21.
17. Urán ME, Cano LE. Melanina: implicaciones en la patogénesis de algunas enfermedades y su capacidad de evadir la respuesta inmune del hospedero. *Infectio, Rev Asoc Colomb de Infec*. 2008; 12(2): 352-77.
18. Mandell, Douglas, and Bennett™s. *Principles and practice of infectious Diseases*. 7th.ed. 2010; pag 3353.
19. Willinger B, Kopetzky G, Harm F, [Apfalter P](#), [Makristathis A](#), [Berer A](#) et al. Disseminated infection with *Natrassia mangiferae* in an immunosuppressed patient. *J Clin Microbiol*. 2004; 42(1): 478-80.
20. Ikram A, Hussain W, Satti ML, Wiqar MA. Invasive infection in a young immunocompetent soldier caused by *Scytalidium dimidiatum*. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009; 19(1):64-6. [J Clin Microbiol](#) v.47(4).
21. Lacroix C, Feuilhade de Chauvin M. In vitro activity of amphotericin B, itraconazole, voriconazole, posaconazole, caspofungin and terbinafine against *Scytalidium dimidiatum* and *Scytalidium hyalinum* clinical isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008; 61, 835-837..
22. Khan ZU, Ahmad S, Joseph L, Chandy R. Cutaneous phaeohyphomycosis due to *Neoscytalidium dimidiatum*: First case report from Kuwait. [J Mycol. 2009; Med19\(2\):5](#), Pages 138-142.

23. Mountran R, Maatouk I, Wehbé J,Abadjian G,Obeid G. Subcutaneous infection spread by *Scytalidium* (*Neoscytalidium*) *dimidiatum*]. Ann Dermatol Venereol.2011; 139(3):204-8.
24. Villanueva J, Zapata K, Cárdenas ML. *Neoscytalidium dimidiatum*: moho no dermatofito emergente en onicomicosis y dermatomicosis, presentación de dos casos. *Rev Asoc Colomb Dermatol.*; 2011;19: 337-340.
25. Villanueva J, Zapata K, Cárdenas ML, Arenas R. Onicomicosis y dermatomicosis por *Nattrassia mangiferae*. Comunicación de un caso en México. *Dermatología Rev Mex*.2009; 53 (3):141-4.
26. Escobar ML, Carmona J. Lesiones ungueales y cutáneas por *Scytalidium dimidiatum* En Medellín (Colombia), 1990-1999. [En línea],2000. Iatreia. 2000; 3: 140-50. Disponible en: www.iatreia.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/viewFile/3772/3489