

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO 12.

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

MICETOMA. ESTUDIO CLINICO-PATOLOGICO DE 20 AÑOS
SERVICIO DE DERMATOPATOLOGIA HOSPITAL GENERAL
DE MEXICO O.D.

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO AUTÓNOMO DE ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN DERMATOPATOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. VICENTE GARCIA RAMIREZ

DIRECCION DE ENSEÑANZA

ASESORA DE TESIS: DRA. PATRICIA MERCADILLO PEREZ



MEXICO, D. F.

2003.

A

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

PAGINACIÓN DISCONTINUA

TITULO:

**MICETOMA. ESTUDIO CLINICO-PATOLOGICO DE 20 AÑOS
SERVICIO DE DERMATOPATOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.**

AUTORES:

GARCIA RAMIREZ VICENTE*

MERCADILLO PEREZ PATRICIA**

* Residente de Segundo Año Curso Universitario de Especialización en Dermatopatología.

** Jefe del Servicio de Dermatopatología.

Profesora Titular del Curso Universitario de Especialización en Dermatopatología.

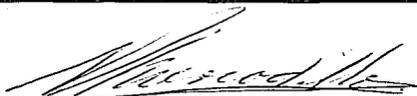
SERVICIO:

**Servicio de Dermatopatología
Hospital General de México O. D.**

1

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Dr. Eduardo de Anda Becerril
Director de Enseñanza
Hospital General de México O.D.



Dra. Patricia Mercadillo Pérez
Directora de Tesis
Profesor Titular del Curso Universitario de Especialización en
Dermatopatología
Jefe del Servicio de Dermatopatología
Hospital General de México O.D.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

COLABORADOR DE TESIS

Dr. Rafael Andrade Malabehar

CONSULTOR TÉCNICO

SERVICIO DE DERMATOPATOLOGÍA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Dedicatorias:

Con todo cariño, para mí

D_{iarío}

A_{liciente a}

N_o rendirme

y siempre ir más allá.

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres y hermanos por todo el apoyo brindado.

A nuestra admirable MAESTRA Dra. Patricia Mercadillo Pérez.
Por todas las enseñanzas para mi formación como Dermatatólogo, por ese gran ejemplo que hará de mí un mejor Dermatólogo, por el tiempo dedicado para hacer de mí un mejor médico, por su orientación, por sus consejos y muy en especial por todo el apoyo y confianza que siempre ha otorgado hacia mi persona. GRACIAS

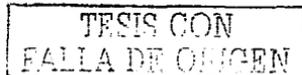
A mi excelente compañero y ahora un gran y verdadero amigo
Dr. Luis Miguel Moreno L.

A Nelly y Guillermo, compañeros residentes, integrantes de lo que orgullosamente nuestra maestra llama "Mi equipo de trabajo".

Al Profesor Dr. Rafael Andrade Malabehar Pilar de la Dermatopatología en México.

A Nuestro Servicio de Dermatopatología.

A todos los que directa o indirectamente hicieron posible la realización de este trabajo.



RESUMEN

El micetoma es una infección subcutánea granulomatosa crónica que puede ser causada por dos agentes etiológicos: Hongos verdaderos (eumicetoma) y actinomycetos aeróbicos (actinomycetoma) cada uno de ellos produce formas parasitarias llamadas granos. Los micetomas se presentan de forma endémica en países no desarrollados como India, Somalia, Sudán, Senegal, Brasil, Venezuela, México etc. Los agentes causales varían de región en región, en México los micetomas originados por actinomycetos son los más comunes y constituyen en 97.2%, el 8.2% restante son causados por hongos verdaderos el agente etiológico predominante es Nocardia (85%), le sigue en frecuencia el genero Actinomadura (10.2%), Streptomices (1.5%). A nivel mundial México tiene el mayor número de casos reportados después de Senegal.

Es considerada como una enfermedad ocupacional presentándose más frecuentemente en individuos con actividades relacionadas a la agricultura (campesinos). La topografía clínica más frecuentemente afectada son la extremidades inferiores afectando los pies y las piernas, aunque también puede verse afectando, rodilla, muslos, cadera y extremidades superiores en manos, brazos y hombro. En nuestro país otra de las localizaciones frecuentes son la espalda, la nuca y el periné.

El diagnóstico de micetoma se hace en base al cuadro clínico caracterizado por una inflamación crónica, indolora, con abscesos y fistulas por las cuales drena un líquido y pequeñas partículas sólidas denominadas "granos" los cuales pueden ser amarillos, blancos rojos, café o negros dependiendo del agente causal. El diagnóstico se confirma por el cultivo microbiológico de la secreción pero eso tarda de 2 a 3 semanas por el crecimiento lento de estos microorganismos y no en todos los casos puede ser aislado el agente etiológico.

La histopatología ofrece una de las mejores herramientas para el diagnóstico, por su rapidez, bajo costo y la capacidad para proveer una identificación presuntiva del agente etiológico, así como la demostración de la reacción tisular.

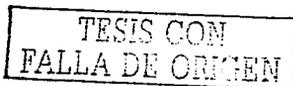
El pronóstico del micetoma esta determinado por tres factores: el agente etiológico, el área anatómica involucrada y la profundidad de afectación. El potencial invasivo del agente etiológico sólo puede demostrarse a través del estudio del tejido.

El estudio anatomopatológico de los micetomas fue utilizado por Brumpt en 1906, pero son los trabajos de la Escuela del Instituto Pasteur de París con Camain, Segretain y Nazimoff, Desdtombs, Mariat y Rey, entre otros los que han destacado la importancia del examen histológico en el estudio, determinación y características de los granos.

El tipo de respuesta tisular vendrá dada por el hallazgo de inflamación aguda, inflamación granulomatosa, necrosis, invasión vascular o trombosis. Ningún tipo de daño tisular parece ser enteramente característico o patognomónico dentro de los agentes causales en el micetoma, estos cambios pueden incluir, supuración de grado variable, presencia de macrófagos y células gigantes, necrosis caseosa y fibrosis. La supuración crónica y la fibrosis es el cambio tisular más habitual en las micosis profundas y la infiltración neutrofílica la primera reacción tisular; sin embargo a veces el primer efecto se manifiesta con la aparición de macrófagos o de células gigantes.

En el periodo incluido en esta revisión 1982-2002, fueron estudiados 72 casos de micetoma, se observo una mayor prevalencia en el sexo masculino, predominando en el grupo de edad de 16 a 30 años correspondiendo a lo reportado dentro de la bibliografía médica para nuestro país pudiéndose establecer una relación 2:1 hombre-mujer .

La topografía predominante fueron las extremidades inferiores, seguido de la localización en el tronco, topografía poco frecuente en otros países con altos índices de micetoma, observamos a su vez una mayor frecuencia en la afectación de dos o más segmentos corporales representando el 10% del total de los casos estudiados.



INDICE GENERAL

CAPITULO I

MARCO TEORICO

- 1.1 Definición.
- 1.2 Historia.
- 1.3 Generalidades.
- 1.4 Epidemiología.
- 1.4.1 El Micetoma en México.
- 1.5 Histopatología.
- 1.6 Radiología.
- 1.7 Micosis e inmunidad.
- 1.7.1 Interacción del sistema inmune los hongos causantes de micosis sistémicas.
- 1.7.2 Factores del hospedero que predisponen a la invasión micótica.
- 1.7.3 Factores de virulencia de los hongos.
- 1.7.4 Mecanismos de resistencia natural.
- 1.7.5 Papel de la respuesta humoral en las enfermedades micóticas.
- 1.7.6 Tratamiento

CAPITULO 2

DESARROLLO DEL ESTUDIO

- 2.1 Justificación.
- 2.2 Planteamiento del problema.
- 2.3 Objetivos.
- 2.4 Material y métodos.
- 2.5 Diseño del estudio.
- 2.6 Universo de trabajo.
- 2.7 Variables.
- 2.8 Selección de la muestra.
- 2.9 Procedimientos.
- 2.10 Análisis estadísticos.
- 2.11 Consideraciones éticas.

2.12 Recursos para el estudio.

CAPITULO 3

RESULTADOS.

- 3.1 Características generales de los casos.
- 3.2 Hallazgos histopatológicos.

CAPITULO 4

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

- 4.1 Discusión
- 4.2 Conclusiones.

CAPITULO 5

APÉNDICES

- 5.1 Tablas
- 5.2 Figuras
- 5.3 Ilustraciones

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

BIBLIOGRAFIA EN INTERNET

INDICE DE TABLAS, GRAFICAS E ILUSTRACIONES

TABLAS.

Tabla I

PRINCIPALES AGENTES ETIOLOGICOS DE MICETOMA

Tabla II

TIPO DE GRANOS PRODUCIDOS POR LOS PRINCIPALES AGENTES ETIOLÓGICOS DE MICETOMA

Tabla III

MICETOMA DIVISION POR GRUPOS ETARIOS

Tabla IV

TIPO DE GRANO ENCONTRADO EN LA BIOPSIA

Tabla V

MICETOMAS TOPOGRAFIA

Tabla VI

NUMERO DE CASOS OBSERVADOS POR SEXO.

Tabla VII

MICETOMA NUMERO DE CASOS POR ESTADO DE LA REPUBLICA MEXICANA

Tabla VIII

ESPECIES ENCONTRADAS POR ESTADO DE LA REPUBLICA MEXICANA

Tabla IX

ANTIBIOTICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL ACTINOMICETOMA

Tabla X

ANTIFÚNGICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL EUMICETOMA.

Tabla XI

RESULTADOS. HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN LAS BIOPSIAS CON GRANOS DE TIPO NOCARDIA sp

Tabla XII

RESULTADOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN LAS BIOPSIAS CON GRANOS DE A. MADURAE

Tabla XIII

RESULTADOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN LAS BIOPSIAS CON GRANOS EUMICÉTICOS NEGROS

Tabla XIV

RESULTADOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN LAS BIOPSIAS CON GRANOS EUMICÉTICOS BLANCOS

Tabla XV

RESULTADOS DEL EXAMEN DIRECTO MICOLÓGICO REALIZADO EN LOS 72 CASOS ESTUDIADOS

Tabla XVI CORRELACION ENTRE EL EXAMEN DIRECTO Y EL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO EN EL MICETOMA

GRÁFICAS.

GRÁFICO 1

MICETOMA DIVISION POR GRUPOS ETARIOS

GRÁFICO 2

TIPO DE GRANO ENCONTRADO EN LA BIOPSIA

GRÁFICO 3

GENERO DE AGENTES ETIOLÓGICOS ENCONTRADOS EN LA BIOPSIA

GRÁFICO 4

MICETOMA PORCENTAJE DE AFECTACION POR SEXOS

GRÁFICO 5

REGIONES TOPOGRÁFICAS AFECTADAS

GRÁFICO 6

SITIO DE AFECTACION PACIENTES CON MICETOMA

GRÁFICO 7

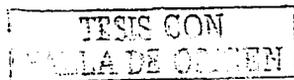
NÚMERO DE PACIENTE CON MICETOMA POR ESTADO EN LA REPUBLICA MEXICANA.

GRÁFICO 8

MICETOMA NÚMERO DE CASO POR ESTADO DE LA REPUBLICA MEXICANA

GRÁFICO 9

PORCENTAJE DE CORRESPONDENCIA ENTRE EL EXAMEN DIRECTO MICOLÓGICO Y EL GRANO OBSERVADO EN EL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO



ILUSTRACIONES

Ilustración 1

MICETOMA EN SU TOPOGRAFIA MÁS COMUN

Ilustración 2

MICETOMA MORFOLOGIA (AUMENTO DE VOLUMEN, DEFORMIDAD DE LA REGIÓN, MÚLTIPLES TRAYECTOS FISTULOSOS).

Ilustración 3

MICETOMA BILATERAL ORIGINADO POR AGENTE EUMICETICO BLANCO Y EUMICETICO NEGRO (CASO EXCEPCIONAL)

Ilustración 4

MICETOMA INGUINAL

Ilustración 5

MICETOMA AFECTANDO CUELLO Y TRONCO POSTERIOR

Ilustración 6

MICETOMA AFECTACION DE MUSLO Y HUECO POPLITEO

Ilustración 7

MICETOMA EN EL DORSO

Ilustración 8

MICETOMA ACTINOMICETICO (*A. Pelletieri*)

Ilustración 9

EXAMEN DIRECTO GRANOS DE *A. pelletieri*

Ilustración 10

HISTOPATOLOGIA *Nocardia sp.* H&E

Ilustración 11

HISTOPATOLOGIA *A. Madurae* H&E

Ilustración 12

HISTOPATOLOGIA *A. pelletieri* H&E

Ilustración 13

MICETOMA HISTOPATOLOGIA *Aspergillus nidulans* H&E

Ilustración 14

HISTOPATOLOGIA GRANO EUMICETICO BLANCO

Ilustración 15

HISTOPATOLOGIA GRANO EUMICETICO NEGRO (*M. mycetomatis*)

Ilustración 16

HISTOPATOLOGIA GRANO EUMICETICO NEGRO (*C. carrioni*)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Ilustración 17

**HISTOPATOLOGIA EPIDERMIS ACANTOSICA FORMACION DE UN MICROABSCESO
CONTENIENDO UN GRANO DE *A. madurae***

Ilustración 18

**MICETOMA HISTOPATOLOGIA (CELULAS GIGANTES MULTINUCLEADAS DE TIPO
CUERPO EXTRAÑO)**

Ilustración 19

MICETOMA HISTOPATOLOGIA (HEMOSIDERINA)

Ilustración 20

**MICETOMA HISTOPATOLOGIA MICROABSCESOS DE NEUTROFILOS Y RESTOS DE UN
GRANO DE *Nocardia sp***

Ilustración 21

**MICETOMA HISTOPATOLOGIA DILATACION VASCULAR, ESTROMA EDEMATOSO Y
MICROABSCESO DE NEUTROFILOS *Nocardia sp.***

Ilustración 22

HISTOPATOLOGIA MICROABSCESO GRANOS EUMICÉTICOS NEGROS

Ilustración 23

MICETOMA EUMICETICO BLANCO CAMBIOS EPIDERMICOS

CAPITULO 1

Marco Teórico.

Definición

El Micetoma es una infección subcutánea crónica causada por actinomicetos y hongos verdaderos. Esta infección produce una respuesta inflamatoria granulomatosa en la dermis profunda y tejido subcutáneo que pueden extenderse al hueso subyacente. El micetoma se caracteriza por la formación de granos que contienen a los agregados de los organismos causales que pueden descargarse hacia la superficie a través trayectos fistulosos múltiples.

Historia

El término micetoma se creó por Carter en 1861 para distinguir esta condición de otros tumores.

Han existido una gran variedad de nombres para esta condición: Pie de Madura, por su predominio en el distrito de Madura (India); *morbus tuberculosis pedis* por un parecido a la tuberculosis; enfermedad por hongo de la India; Enfermedad de Godfrey y Eyre; degeneración endémica de los huesos del pie; úlcera perforante del pie, y así sucesivamente.^{2,9,18}

Hoy los únicos nombres supervivientes son los de micetoma y pie de Madura. Mahgoub y Murray en 1973 describieron el micetoma como un tumor fúngico progresivo crónico del tejido hipodérmico que finalmente ataca el hueso.²

Generalidades

El micetoma es una infección subcutánea granulomatosa crónica que puede ser causada por dos agentes etiológicos: Hongos verdaderos (eumicetoma) y actinomicetos aeróbicos (actinomicetoma) cada uno de ellos produce formas parasitarias llamadas granos.

La enfermedad predomina en áreas en donde alternan las estaciones secas y mojadas, como aquéllas, situadas entre los Trópicos de Capricornio y Cáncer. Los micetomas se presentan de forma endémica en países no desarrollados como India, Somalia, Sudan, Senegal, Brasil,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Venezuela, México etc.^{1,2,18,25}

Los agentes causales varían de región en región, en México los micetomas originados por actinomicetos son los más comunes y constituyen en 97.2%, el 8.2% restante son causados por hongos verdaderos. El agente etiológico predominante es Nocardia (85%), le sigue en frecuencia el genero Actinomadura (10.2%), Streptomices (1.5%). A nivel mundial México tiene el mayor número de casos reportados después de Senegal.^{1,3,5,10}

Es considerada como una enfermedad ocupacional presentándose más frecuentemente en individuos con actividades relacionadas a la agricultura (campesinos). La topografía clínica más frecuentemente afectada son la extremidades inferiores afectando los pies y las piernas, aunque también puede verse afectando, rodilla, muslos, cadera y extremidades superiores en manos, brazos y hombro. En nuestro país otra de las localizaciones frecuentes son la espalda, la nuca y el periné.¹

La enfermedad es dividida en eumicetoma (infección por hongos verdaderos) y actinomicetoma (de etiología bacteriana).^{(Tabla 1).}

Históricamente, los agentes causales se han diferenciado por el color y la apariencia de los granos descargados^(Tabla 2). Los granos van de 0.1 mm a varios milímetros en el diámetro.

El diagnóstico de micetoma se hace en base al cuadro clínico caracterizado por una inflamación crónica, indolora, con abscesos y fistulas por las cuales drena un líquido y pequeñas partículas sólidas denominadas "granos" los cuales pueden ser amarillos, blancos rojos, café o negros dependiendo del agente causal. El diagnóstico se confirma por el cultivo microbiológico de la secreción pero eso tarda de 2 a 3 semanas por el crecimiento lento de estos microorganismos y no en todos los casos puede ser aislado el agente etiológico.^{10,11,15,16,18}

La identificación definitiva del agente se establece por el examen histológico de los granos, por el cultivo o por técnicas serológicas.^{3,14,26}

Los reservorios de estos organismos incluyen tierra y la materia vegetativa, a nivel mundial la mayoría de las infecciones involucran los pies (70%) seguido de las infecciones en la mano. En los distintos reportes existentes dentro de la bibliografía médica, se ha documentado a casi todas partes del cuerpo. La historia de un traumatismo puede ser

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

encontrada en casi todos los casos y explica la preponderancia de infección que involucra los pies en los trópicos, dónde las inoculaciones traumáticas por la falta de uso de calzado ocurren más frecuentemente. Los períodos de la incubación no son conocidos con precisión pero en modelos experimentales se ha demostrado formación de granos dentro de tres semanas de infección.¹⁴

El pronóstico del micetoma esta determinado por tres factores: el agente etiológico, el área anatómica involucrada y la profundidad de afectación. El potencial invasivo del agente etiológico sólo puede demostrarse a través del estudio del tejido.⁴

El tipo de respuesta tisular vendrá dada por el hallazgo de inflamación aguda, inflamación granulomatosa, necrosis, invasión vascular o trombosis. Ningún tipo de daño tisular parece ser enteramente característico o patognomónico dentro de los agentes causales en el micetoma, estos cambios pueden incluir, supuración de grado variable, presencia de macrófagos y células gigantes, necrosis caseosa y fibrosis. La supuración crónica y la fibrosis es el cambio tisular más habitual en las micosis profundas y la infiltración neutrofílica la primera reacción tisular; sin embargo a veces el primer efecto se manifiesta con la aparición de macrófagos o de células gigantes.^{2,4,5,7,8,25}

EPIDEMIOLOGIA

El Micetoma en México.

México inicia su participación en la historia del micetoma con tres casos observados por McQuestin en 1874; el pionero en el estudio del micetoma en nuestro país es Cicero quien en 1900 observara el primer caso; otros autores que han contribuido al conocimiento del micetoma en nuestro país, han sido González-Ochoa, Latapí, Lavalle, Novales, Saúl, Aceves y Macotela Ruiz entre otros.^{31,32}

Mariat en 1963, señaló a México como uno de los países con mayor incidencia del micetoma en el mundo, siendo avalado esto por diversos trabajos de investigadores mexicanos, estimándose un promedio anual de 70 casos.

La mayoría de Estados de la República Mexicana que presentan un elevado número de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

casos, se sitúan al sur del trópico de cáncer a excepción de Nuevo León, cabe destacar que el clima que presentan estas entidades es muy variable, pudiendo ser tropical, subtropical o desértico.

La frecuencia global por sexos, muestra un predominio del hombre sobre la mujer en relación 3:1. haciéndose más evidente esta diferencia en los extremos de la vida; en nuestro país la frecuencia con la cuál el micetoma se presenta en el varón es de 76.1%, siendo tres veces mayor que en la mujer, donde se presenta en un 23.9%, la edad de presentación, muestra una máxima frecuencia entre los 16 y 30 años de edad; en los niños la frecuencia del micetoma es relativamente baja 3.7%.

El grupo laboral más afectado es el comprendido por los trabajadores del campo 60.2% (campesinos), seguido por el de las amas de casa 21.3% quienes a su vez desempeñan también labores en el campo.

En lo correspondiente a la topografía, el micetoma en México, se presenta en las extremidades inferiores con una alta frecuencia correspondiendo el 33.5% a la afectación del pie y 30.6% a pierna y muslo; un número altamente significativo afecta el tronco 17.4%. En las extremidades superiores se presenta en 13.6%, en cabeza y cuello 2.5% y por último en dos o más regiones en un escaso número 2.4%.

El agente causal más frecuentemente encontrado en México, como en otras partes de América, corresponden a actinomicetales 97.8%, mientras que sólo el 2.2% corresponden a eumicetoma.

Dentro de la frecuencia por género y especie *Nocardia brasiliensis* es el agente más común presentándose en un 86.6% , seguido de *Actinomadura madurae*, en un 10.2% de los casos, otras especies de actinomicetales, se presentan con una frecuencia mucho menor. En cuanto a los agentes productores de eumicetomas predomina *Madurella grisea*, seguida de *Madurella mycetomatis*.^{1,5,10,11}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HISTOPATOLOGIA

El estudio anatomopatológico de los micetomas fue utilizado por Brumpt en 1906, pero son los trabajos de la Escuela del Instituto Pasteur de París con Camain, Segretain y Nazimoff, Desdombes, Mariat y Rey, entre otros los que han destacado la importancia del examen histológico en el estudio, determinación y características de los granos.

Para algunos autores la imagen histológica de los micetomas, es la de un granuloma crónico inespecífico, sin embargo Rey afirma que es una entidad anatómo-clínica, con especificidad etiológica y son los caracteres microscópicos de los granos los que le dan esa especificidad.

Como características fundamentales que permiten distinguir una especie de la otra, y resuelven el diagnóstico de género y especie hasta en un 90% de los casos se encuentran: el tamaño del grano, su forma, la afinidad tinteal hacia la hematoxilina y la reacción inflamatoria que lo rodea.

Se ha descrito que las alteraciones epidérmicas en los micetomas son constantes y secundarias al proceso granulomatoso que se desarrolla en la dermis existiendo hiperqueratosis de grado variable con acantosis irregular, alargamiento y acantosis de los procesos interpapilares y en las zonas vecinas del trayecto fistuloso se observa hiperplasia pseudoepiteliomatosa; la dermis se ocupa por un infiltrado granulomatoso que puede invadirla en su totalidad, tanto en la dermis superficial como en la dermis media y profunda, con la formación de microabscesos de polimorfocitos que varían en número y tamaño, generalmente múltiples, rodeados por macrófagos, numerosos plasmocitos y linfocitos, pueden confluír varios abscesos formando trayectos fistulosos; el tejido colágeno, que rodea estas áreas es fibroso y hay aumento de las fibras elásticas. En el centro de los microabscesos se suelen encontrar los granos con sus características morfológicas y tinteales.

Otros cambios histológicos observados en el micetoma.

Cambios vasculares en el micetoma

Las arterias y venas en el micetoma muestran hipertrofia de los músculos. El lumen se estrecha pero no se ocluye completamente. Se ven los fragmentos de grano de vez en

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

cuando dentro de los vasos sanguíneos. Esto podría explicar la rara diseminación hematógena a sitios distantes.

Cambios óseos en el micetoma.

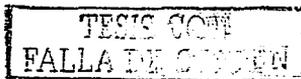
Los huesos están frecuentemente involucrados en el micetoma avanzado a partir de la afección de los tejidos blandos. De vez en cuando el micetoma afecta primariamente el hueso. *Madurella mycetomatis* produce lesiones líticas en el hueso, que son de gran tamaño de escaso número y de márgenes bien definidos.

El actinomicetoma destruye el hueso y también evoca la formación de hueso nuevo. Las cavidades producidas son normalmente de menor tamaño, numerosas y no tiene ningún margen definido. Una intensa reacción perióstica con la nueva formación de hueso y apariencia de rayo de sol puede ser vista en las radiografías.

Los ganglios linfáticos en el micetoma:

Los ganglios linfáticos regionales, están frecuentemente involucrados, la mayoría de los nódulos muestran solo una hiperplasia reactiva, con una intensa infiltración por células plasmáticas. Las células plasmáticas contienen a menudo los cuerpos de Russell. Estos cambios pueden ser debidos a antígenos que alcanzan el nódulo linfático a partir de los granos del sitio primario. La infección bacteriana secundaria de la lesión también puede ser un factor. De vez en cuando las metástasis del organismo a los nodos causan una linfadenitis encontrándose descarga de los granos. Esto es más frecuente con el actinomicetoma que con el eumicetoma. De forma no infrecuente se encuentran depósitos de hemosiderina en los nodos de manera uniforme en la ausencia de granos. La hemosiderina se deriva del tejido de granulación en la lesión periférica que drena en los ganglios linfáticos. La melanina también se encuentra en el nodo y puede confundirse con el pigmento de *M. mycetomatis*. 2,4,5,7,8,25

A continuación se describen las características histológicas de los principales agentes etiológicos de micetoma: 2,4,5,7,8,25



Nocardia brasiliensis: Los granos son generalmente pequeños, miden de 40 a 150 micras. Son de forma redondeada, polilobulados o vermiformes, sus filamentos se tiñen de azul pálido por la hematoxilina, disponiéndose densamente en la periferia y laxos en el centro. Presentan una corona eosinofílica de clavvas.

La reacción inflamatoria que circunda el grano es intensa. Hay un denso infiltrado de polimorfonucleares y a veces pueden existir varios granos en un microabsceso, las clavvas están en contacto con los polimorfonucleares. Los cortes histológicos no permiten distinguir entre las diferentes especies de Nocardia ya que los granos son semejantes.

Actinomadura madurac: Presentan granos de gran tamaño y una intensa coloración violeta, miden de uno a 10mm, se tiñen fuertemente por la hematoxilina pero no siempre de manera uniforme, es frecuente observar que el centro del grano queda incoloro pero se distinguen claramente los filamentos. La forma es cartográfica, polilobulada u oval y el grano está rodeado por una franja eosinófila constituida por elementos filiformes a veces ramificados que pueden medir 50 micras de espesor. El infiltrado inflamatorio que rodea al grano esta constituido por polimorfonucleares que entran en contacto con la franja eosinofílica.

Actinomadura pelletieri: Son granos pequeños de 300 a 500 micras tienen un color rojo característico que puede observarse en cortes desparafinados. Se colorean intensamente en violeta por la hematoxilina, su estructura o filamentos no se distinguen. Su morfología es redondeada u oval, a veces de forma estrellada o en semiluna. Su borde es neto y ocasionalmente se rodean de una banda eosinófila de 2 a 4mm.

El grano ocupa el centro de los microabscesos de polimorfonucleares, con intensa reacción inflamatoria, pudiendo existir varios granos en los microabscesos, se observan estos fragmentados en forma de "plato roto".

Streptomyces somaliensis: Sus granos son de tamaño mediano de 0.5 a 1mm de diámetro, redondeados u ovales han sido comparados a una "rebanada de papa". Con la tinción de hematoxilina y eosina se ven prácticamente incoloros, a veces la parte intermedia del grano queda ligeramente teñida, distinguiéndose a la inmersión filamentos radiados y entremezclados. En el centro del grano se aprecian estrías hechas por la cuchilla del microtomo, ya que son granos duros que tienen cemento a veces desprendiéndose fragmentos de grano dejando espacios vacíos. No presentan clavvas.

La reacción inflamatoria que rodea al grano es la de un granuloma de cuerpo extraño con células gigantes multinucleadas y frecuentemente engloban partículas del mismo. Pueden

TRABAJOS
FALLA DE ORIGEN

observarse en los cortes numerosos granos de diversos tamaños .

Madurella mycetomatis: Es el agente causal más común de eumicetoma en Sudán. Al examen directo, los granos en el tejido son negros y numerosos. En las cortes histológicos presenta granos grandes de 1mm de diámetro el grano es redondeado, ovalado o trilobulado. Tiene una corteza más compacta, la cuál es café oscuro en el centro debido al pigmento producida por el organismo teniendo una corteza más clara. Los filamentos del grano están normalmente incluidos en una matriz de cemento oscura. Se encuentran rodeados por numerosos polimorfonucleares, plasmocitos, macrófagos y a veces hay células gigantes multinucleadas.

Pseudoallescheria boydii. Muestra granos grandes, redondeados u ovals, reniformes o polilobulados, con un tamaño aproximado de 3mm. Son filamentosos, carecen de cemento y no se tiñen por la hematoxilina. En su periferia hay vesículas pequeñas e intensa coloración eosinófila en esta área. La reacción inflamatoria que rodea el grano contiene numerosos polimorfonucleares , macrófagos y plasmocitos .

Radiología

Se observan muchos cambios radiológicos en el micetoma estos incluyen:

1. Formación de granuloma en tejidos blandos, el cual se aprecia como una sombra densa.
2. Cuando el hueso está involucrado puede haber una reacción perióstica esta dará un apariencia radiada y de triángulo de Codman, imagen que puede ser indistinguible del sarcoma osteogénico.
3. La formación de cavidades pueden ser múltiples en el eumicetoma, estas cavidades son de gran tamaño y de márgenes bien definidos. En el actinomycetoma, las cavidades son normalmente de menor tamaño, más numerosas y no tienen los márgenes bien definidos. En el cráneo los cambios del hueso son puramente esclerosis con formación de hueso denso y pérdida de la trabeculación.

Los estudios de Resonancia Magnética son de utilidad en el diagnóstico diferencial y pueden proporcionar una adecuada valoración del involucro óseo. ^{9,17}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MICOSIS E INMUNIDAD

Interacción del sistema inmune y los hongos causantes de micosis sistémicas.

El curso de las infecciones micóticas lo determina principalmente la interacción del agente con los diferentes mecanismos de defensa naturales y específicos del hospedero. Las defensas naturales pueden ser físicas, químicas y celulares. Los factores que predisponen a la invasión micótica se reconocen tanto en los hongos como en el hospedero y les corresponde enfrentar la primera línea de defensa; de ello resulta que se establezca o no el proceso infeccioso; en algunas ocasiones esta primera respuesta es suficiente para limitar la infección pero existen hongos cuyo poder patógeno activa la producción de sustancias que dañan los tejidos o de componentes que inhiben las funciones de la fagocitosis, por lo cual el sistema inmune cuenta con una segunda línea de defensa: La inmunidad mediada por células. En la actualidad los estudios experimentales de la respuesta inmune a la infección micótica utilizan las citoquinas como herramienta para el diagnóstico y control de algunas micosis por considerarlas como las principales sustancias reguladoras del proceso inmune.

Los mecanismos de defensa contra la mayoría de los hongos actúan de manera coordinada para inhibir su proliferación o eliminarlos; esos procesos se realizan entre los fagocitos polimorfonucleares que se consideran la primera línea de defensa y la inmunidad celular que libera sustancias que potencian la acción de las células encargadas de los procesos de fagocitosis y eliminación del microorganismo.

Entre los factores que previenen el desarrollo de enfermedad micótica están las barreras físicas, las celulares, los mecanismos de resistencia celular inespecífica, la inmunidad humoral y la mediada por células específicas.

FACTORES DEL HOSPEDERO QUE PREDISPONEN A LA INVASIÓN MICÓTICA

Genéticos

Hay características genéticas del hospedero que determinan los estados de resistencia o susceptibilidad natural o inmune a las enfermedades micóticas. Los genes se expresan en

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

diferentes fases de la respuesta a la infección; ellos influyen la cinética, la magnitud del proceso inflamatorio, la capacidad fungistática del macrófago y la respuesta inmune específica a la infección.

Hormonales

Varios mecanismos involucrados en el proceso infección - enfermedad pueden ser afectados por estado hormonal del hospedero. Receptores proteicos que unen las hormonas esteroideas se identifican en muchos hongos, lo que estimula su crecimiento y maduración. Existen otros factores que predisponen al desarrollo de enfermedades micóticas como son: carencias nutricionales, tratamiento con antibióticos, uso de cánulas, presencia de enfermedades oncohematológicas, hepáticas o renales, edades extremas, traumatismos extensos, anomalías anatómicas, diabetes, radioterapia, trasplantes y deficiencias inmunes primarias, en especial las de tipo celular como la infección por VIH.

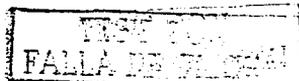
FACTORES DE VIRULENCIA DE LOS HONGOS

Adherencia: Este factor permite la colonización de los tejidos. La relación entre germinación y adherencia se considera una de las principales causas de virulencia; sin embargo, Sobel y col. demostraron que la germinación no siempre es prerequisite para la adherencia. Los receptores de las células del hospedero para las adhesinas de algunos hongos juegan un papel importante; éste es el caso de la fibronectina, trombina, lectinas y factor G, esenciales para que el microorganismo se establezca en el tejido.

Toxinas: Las endotoxinas producidas por algunos hongos tales como *Candida* y *Aspergillus* pueden inducir reacciones de hipersensibilidad.

Enzimas: Proteasas, elastasas y fosfolipasas destruyen el tejido y ayudan a la penetración del microorganismo, al aumentar la permeabilidad vascular por la actividad del sistema quinina-caliceína.

Melanina: protege contra los oxidantes producidos por los neutrófilos. Es uno de los mecanismos de virulencia del *Cryptococcus neoformans* y de los mohos negros.



MECANISMOS DE RESISTENCIA NATURAL

Barreras físicas y químicas contra la infección por hongos patógenos primarios y oportunistas

La piel, las membranas y sus secreciones sirven como excelentes barreras físicas protectoras contra los agentes micóticos. En el caso de los patógenos sistémicos cuyo mecanismo de infección es la inhalación, la interacción del microorganismo con el moco y cilias del tracto respiratorio previene o limita el paso esporas de gran tamaño hacia los espacios alveolares .

Si las primeras barreras son evadidas por los microorganismos, existen sustancias químicas, por ejemplo en la saliva y el suero, que sirven como sistema de defensa. Se han informado sustancias inhibitorias del crecimiento de algunos hongos como *Cryptococcus neoformans*; dichas sustancias se han detectado en pacientes con enfermedad linfomatosa, actividad se ejerce a un pH de 7.4 y su acción no es letal sobre el microorganismo . Las proteínas captadoras de hierro en el suero, como transferrina y lactoferrina, se encuentran presentes en los gránulos de los PMN, las secreciones respiratorias y cervicales, la leche, la saliva, a bilis, el fluido seminal, el pancreático y en la orina; previenen la multiplicación intracelular de patógenos fúngicos dependientes de hierro, compitiendo con los sideróforos moléculas mediante las cuales los microorganismos captan el hierro almacenado en los tejidos y lo transportan utilizándolo como nutriente esencial para su crecimiento.

Quimiotaxis

La movilidad de los fagocitos hacia los tejidos infectados es regulada por los receptores propios de su membrana, factores derivados del suero y otros factores intrínsecos; los hongos poseen antígenos

polisacáridos de pared (entre los que sobresalen mananos y cimosán), capaces de estimular los neutrófilos y macrófagos. Sin embargo, existen otras sustancias que se producen en ciertos estadios del hongo y se relacionan estrechamente con su virulencia ya que disminuyen la quimiotaxis, la opsonización y la activación de la vía alterna del complemento; éstas se llaman micotoxinas y entre ellas se destacan las gliotoxinas producidas por *Aspergillus fumigatus*

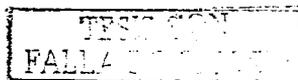
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Oponización

Los anticuerpos oponizantes actúan directa (IgG) o indirectamente mediante la acción del complemento (IgM y posiblemente IgA), sobre la fase de crecimiento del hongo y la composición de su pared. Los componentes polisacáridos y el cimosán activan la vía alterna del complemento y las proteasas poseen la capacidad de activar ambas vías; la activación del sistema del complemento lleva a la producción de las fracciones C3b, C3bi, C3dq con capacidad oponizante. En ausencia de las oponinas del suero (complemento y anticuerpos) las células fagocíticas pueden reconocer la partícula micótica por medio de receptores de manosa y beta glucanos; es el caso de las candidas y de lectina manosil-fucosil para las conidias de *Aspergillus fumigatus*. Existen otros receptores como LFA-1, CD18/CD11 a, CR3 e 19 G , que se encuentran mediando la unión del hongo y el fagocito (macrófago); así sucede con *Histoplasma capsulatum*. Sin embargo, existen en la membrana de hongos como *Candida* e *Histoplasma* receptores que semejan el CR3 y CR2 y no permiten el reconocimiento del agente micótico; por lo tanto se inhibe el proceso de oponización y fagocitosis.

Muerte o lisis

Existe una serie de eventos celulares que se inician en el momento de la fagocitosis e incluyen despolarización de la membrana plasmática, activación de fosfolipasas para generar mediadores intracelulares, flujo de calcio citosólico y ensamblaje la NADPH oxidasa, que produce radicales hidroxilo esenciales para llevar a cabo la lisis de microorganismo Schaffner y col. propusieron que la susceptibilidad o resistencia a la actividad antimicótica de polimorfonucleares difiere para los hongos oportunistas y los patógenos primarios; es así como los PMN eliminan las conidias de *Aspergillus* y *Rhizopus* y las hifas de *Candida* mientras que no ejercen actividad antifúngica contra las levaduras *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* y *Paracoccidioides brasiliensis*; se comprobó que se necesitan 140 veces más peróxido de hidrógeno para matar la forma levadura de un hongo patógeno verdadero que para matar la conidia o hifa de un oportunista; esto se relaciona con la composición de la pared de cada uno de los estadios del hongo. En el caso de la coccidioidomicosis el infiltrado de PMN se observa en los estadios iniciales de la infección y ofrece una protección temprana; sin embargo, en algunas ocasiones se lleva a cabo la maduración de la artroconidia, por la producción de una matriz fibrilar extracelular, de carácter glicoproteico, que restringe el contacto entre hongo y la célula fagocítica. El macrófago es la primera célula efectora natural del tracto respiratorio.



que fagocita patógenos inhalados y tiene la capacidad de matar las conidias de algunos hongos por mecanismos oxidativos anión super óxido, H_2O_2 y no oxidativos como son las defensinas y la L-arginina. La unión de la conidia con el macrófago alveolar es mediada por la unión entre glicoproteínas y polisacáridos. Algunos hongos que se replican intracelularmente inhiben los efectos tóxicos del anión superóxido y otros radicales hidroxilo y la formación del fagolisosoma, proceso esencial para eliminar el microorganismo; en estudios realizados con macrófagos alveolares y peritoneales, se encontró que hay diferencias en el proceso de fagocitosis de estas dos células, ya que los primeros ingieren y matan el 82% de los microorganismos, mientras que los segundos fallan en este proceso, debido a la carencia de receptores CR3 que son esenciales para la unión del fagocito con el hongo. Las células endoteliales poseen acción fagocítica; ellas producen sustancias microbicidas que son estimuladas por la IL 1, IFN y TNF y actúan sinérgicamente con la fibronectina (opsonizante). De igual manera, poseen receptores de adhesinas que facilitan la migración de los leucocitos de la circulación hacia el tejido, proceso denominado diapédesis.

PAPEL DE LA RESPUESTA HUMORAL EN LAS ENFERMEDADES MICÓTICAS

El papel de los anticuerpos en la respuesta inmune antimicótica no parece estar completamente definido; se conoce su gran importancia en los procesos de opsonización y en ocasiones pueden desencadenar reacciones de hipersensibilidad de los tipos I (alérgica), II (citotóxica), III (por complejos inmunes) y la formación de granulomas. La detección de los anticuerpos en el suero de pacientes con sospecha de enfermedad micótica es de mucho valor para establecer el diagnóstico; sin embargo, las pruebas utilizadas para dicho fin son poco sensibles en pacientes con trastornos inmunológicos. Los anticuerpos IgM se detectan al comienzo de la enfermedad e indican infección activa, los de la clase IgG aparecen tardíamente y en la mayoría de las micosis permanecen estables por años, como en el caso de los patógenos primarios, aumento en los títulos es indicio de reactivación de un foco micótico y su ausencia en pacientes con enfermedad indica alteraciones graves en la función inmune del hospedero. Los pacientes con deficiencias en la producción inmunoglobulinas no están predispuestos al desarrollo de micosis invasivas; sin embargo, la respuesta de anticuerpos que se desarrolla en el curso de cualquier enfermedad micótica puede ser benéfica en algunas ocasiones. ^{28,29,30}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TRATAMIENTO

El Actinomicetoma es una infección bacteriana que puede responder a los antibióticos si el tratamiento se administra tempranamente en el curso de la enfermedad. Una combinación de 2 drogas en ciclos de 5 semanas puede ser utilizado.

Si es necesario, los ciclos pueden repetirse una vez o dos veces. Los siguientes agentes antimicrobianos han sido utilizados en combinación: el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ), la dapsona (diamino difenil sulfona) y el sulfato de estreptomicina.

La Amikacina puede sustituirse por la estreptomicina pero normalmente puede guardarse como una droga de segunda-línea debido a su costo. La Rifampicina se ha usado como una droga de segunda-línea en los casos resistentes.

El Eumicetoma puede responder parcialmente a agentes antifúngicos, aunque la terapia quirúrgica se prefiere si la enfermedad esta localizada. Los micetomas por *Madurella mycetomatis* pueden responder al ketoconazol (200 mg día). Los micetomas por *P. Boydii* pueden responder al itraconazol. Otros agentes de eumicetoma pueden responder intermitentemente al itraconazol (200 mg) o anfotericina B. La duración mínima del tratamiento es de 10 meses.

La Tabla VII Y VIII, resumen los principales agentes terapéuticos utilizados en el tratamiento del micetoma y su categoría correspondiente. ^{13,19,22,23}

TESIS CON
FALLA EN COPIAR

CAPITULO 2

Justificación.

El micetoma es una enfermedad granulomatosa crónica la cuál se presentan de forma endémica en países no desarrollados. A nivel mundial México tiene el mayor número de casos reportados después de Senegal. En nuestro país los estados que se ven mayormente afectados son: Guerrero-Morelos, Norte de Veracruz, Sur de Nuevo León y Sur de Sinaloa. Es considerado como una enfermedad ocupacional presentándose más frecuentemente en individuos con actividades relacionadas a la agricultura (campesinos).

El pronóstico del micetoma esta determinado por tres factores: el agente etiológico, el área anatómica involucrada y la profundidad de afectación.

Dentro de la bibliografía médica no se ha realizado un estudio en el cual se considere el tipo y la intensidad de la reacción tisular correlacionando esta con la respuesta del paciente ante el tratamiento. En otras palabras, dentro de los factores pronóstico del micetoma, proponemos debiera considerarse el tipo e intensidad de la reacción tisular, la cuál nos indica la capacidad de respuesta del huésped ante la infección, con el fin de poder anticipar la respuesta clínica que tendrá el paciente ante el tratamiento.

Al ser el Hospital General de México un hospital de concentración, al cual son referidos una gran parte de los pacientes con este problema, el contar con un Servicio de Dermatopatología en el cual existe desde 1975 un archivo de laminillas y reportes histológicos con los estudios de biopsias enviadas por el servicio de Dermatología y tener la disponibilidad de un laboratorio de micología en donde se llevan a su vez los registros clínicos de estos pacientes, constituye un perfecto marco para la elaboración de esta investigación, lo que se traducirá como una mejor atención al paciente, una intervención terapéutica más objetiva y la mejor comprensión de esta entidad frecuente y que tiene repercusiones socio-económicas.

Planteamiento del problema

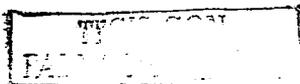
¿Cómo se correlaciona la intensidad de reacción tisular y la respuesta del paciente ante el tratamiento en el micetoma?

¿Cuál es el tipo de reacción tisular que presentan los dos grupos de agentes causales de micetoma (actinomicetos y eumicetos)?

¿Cuáles son las características celulares del infiltrado inflamatorio?

¿Con qué frecuencia se corroboran las características morfológicas histológicas ya descritas para los agentes causales del micetoma?

¿Son en realidad constantes las alteraciones histológicas epidérmicas y dérmicas descritas para los agentes etiológicos del micetoma?



¿Con qué frecuencia es posible la identificación del grano del agente causal en la biopsia de piel?

¿Existe relación entre el patrón de reacción tisular y la identificación del grano?

¿Existe relación entre el patrón de reacción tisular y la evolución clínica?

Hipótesis

El tipo de reacción tisular presentado por el huésped, variará de acuerdo al agente etiológico involucrado (actinomiceto o eumiceto) y será determinante, para anticipar la respuesta al manejo terapéutico debido a que podremos evaluar indirectamente la capacidad de respuesta del huésped ante la infección.

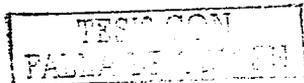
Objetivos de investigación.

Objetivo primario:

- Determinar la relación existente entre el tipo e intensidad de reacción tisular en el micetoma y la respuesta al tratamiento.

Objetivo secundario:

- Conocer el tipo de reacción tisular y establecer las características histológicas para los agentes etiológicos encontrados como causantes de micetoma.
- Conocer la frecuencia en que son encontradas las características morfológicas histológicas ya descritas para los agentes causales del micetoma.
- Conocer la frecuencia en que puede ser identificado el "grano" del agente causal en los cortes histológicos así como describir el patrón de reacción tisular que predomina cuando se encuentra este.
- Conocer cuales son los agentes etiológicos de micetoma en los Estados de la Republica Mexicana de acuerdo a los casos estudiados.



Diseño del estudio

Tipo de estudio: descriptivo, abierto, observacional, retrospectivo-prospectivo, longitudinal.

Material y métodos

Archivos y laminillas del servicio de Dermatopatología del Hospital General de México.

Archivos y registros clínicos del Servicio de Dermatología del Hospital General de México.

Se incluirán todos los diagnósticos que correspondan a Micetoma, que cuenten con estudio histopatológico.

Población y muestra

Grupos de estudio.

- Reportes del estudio Dermatopatológico, laminillas, expedientes clínicos y registros de micología, de pacientes sometidos a biopsia con diagnóstico de micetoma, que fueron recibidas, en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México dentro del periodo de enero de 1982 a Diciembre de 2002.
- Pacientes sin división etaria, ni exclusión por sexo.

Criterios de inclusión.

- Pacientes con diagnóstico clínico de micetoma que cuenten con:
Reporte de estudio Dermatopatológico.
Laminillas.
Expediente clínico.
Registro micológico.
- Sin importar grupo etario.
- Sin división por sexo, hombres o mujeres.
- Haber sido estudiados y recibido sus muestras dentro del periodo de enero de 1982 a Diciembre de 2002 en el servicio de Dermatopatología del Hospital General de México O.D.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Criterios de eliminación y no inclusión.

- Datos, reportes de estudio Dermatológico y laminillas correspondientes a pacientes, que aunque clínica y por corroboración micológica se tenga el diagnóstico de micetoma, no se haya realizado biopsia para el estudio histopatológico.

Criterios de exclusión.

- Casos de micetoma en los que no se haya realizado biopsia del sitio afectado.

Variables

Variables independientes

- Diagnósticos clínicos de micetoma.
- Edad, sexo, topografía y morfología clínicas, tipo de agente causal.

Variables dependientes

- Tipo e intensidad de reacción tisular.
- Características del infiltrado inflamatorio
- Respuesta clínica.
- Evolución clínica
- Alteraciones dérmicas y epidérmicas.

Procedimientos

- Se realizará la búsqueda intencionada en los archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, de los casos que fueron enviados con el diagnóstico clínico de micetoma.
- Se recolectaran datos clínicos respecto a la edad, sexo, condiciones relacionadas, patologías subyacentes, topografía, así como agente etiológico aislado por cultivo micológico o tipo de grano encontrado en el examen directo.
- Se describirán los hallazgos dermatopatológicos específicos en la dermis y epidermis.
- Se evaluarán los casos correlacionando los hallazgos del estudio dermatopatológico y la respuesta al tratamiento que haya presentado el paciente.
- Se clasificarán las alteraciones dermatopatológicas encontradas en las laminillas correspondientes a la biopsia de piel de pacientes con micetoma, identificándose a su vez el tipo de células participantes en el proceso inflamatorio.

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

Cronograma de actividades.

- Abril 2003 elaboración y presentación del protocolo de investigación.
- Mayo 2003 búsqueda y recolección de datos en el servicio de Dermatopatología, y registros del laboratorio de micología.
- Junio 2003 lectura e interpretación de las laminillas correspondientes a pacientes con diagnóstico de micetoma y correlación con respuesta clínica.
- Agosto 2003 Análisis de resultados y conclusión.

Análisis estadístico

Estadística descriptiva, medidas de tendencia central, moda, mediana, media, análisis de incidencia/frecuencia, cuadros representativos de los hallazgos.

Consideraciones éticas.

Siendo un estudio de diseño retrospectivo y descriptivo, no se realizará en ningún momento alguna acción terapéutica en los pacientes involucrados en el estudio.

No requerirá la elaboración de la CARTA DE INFORMACION Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Recursos para el estudio.

Recursos humanos

Los investigadores Dermatatólogos para la recolección de los datos, revisión de los archivos y lectura de las laminillas correspondientes.

Recursos materiales disponibles.

Archivos de reportes de estudio Dermatopatológico.
Laminillas de biopsia de piel de los casos seleccionados.
Expedientes clínicos.
Reportes micológicos.
Microscopio con cámara fotográfica.
Equipo de cómputo

Recursos materiales a solicitar.

Rollos fotográficos para diapositivas de 36 exposiciones
Marcadores para inmunohistoquímica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPITULO 3

Resultados

Se revisó el total de casos de Micetoma recibidos para su estudio histológico en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México desde 1982 hasta el año 2002; cabe mencionar que hasta hace apenas dos años se les realiza a todos los pacientes con micetoma la biopsia del sitio afectado y es enviada a estudio histopatológico.

SEXO

Se revisaron 72 casos encontrándose una frecuencia en el hombre de 72.30% (52 casos), siendo esta tres veces mayor que en el sexo femenino en donde se encontró una frecuencia del 27.70% (20 casos) (Tabla VI, GRAFICO 4)

EDAD

Fue observada una máxima frecuencia en el grupo de 16 a 30 años (38%) (Tabla III) presentándose en este grupo de edad el mayor número de casos (27). (GRAFICO 1)

OCUPACION Y LUGAR DE ORIGEN.

Coincidiendo con lo reportado dentro de la bibliografía médica el grupo laboral mas afectado fue el de campesinos o personas dedicadas a labores en el campo, el estado de la Republica Mexicana que mostró una mayor cantidad de pacientes con micetoma fue el de Veracruz con el 18% del total de casos revisados, Guerrero y Oaxaca ocuparon la segunda y tercera posición respectivamente, cabe destacar que en el Distrito Federal fueron encontrados tres casos, de estos es de llamar la atención los agentes etiológicos que fueron identificados (Tabla VII y VIII, GRÁFICOS 7, 8)

REGION CORPORAL AFECTADA .

Encontramos una mayor frecuencia de afectación en las extremidades inferiores predominando en la derecha (33%), seguido de la afectación del tronco (21%), las extremidades superiores ocuparon el tercer lugar como sitio de afectación. (Tabla V, GRAFICOS 5,6) Cuando se vieron involucradas dos zonas anatómicas en el tronco y las extremidades se aprecio el mayor número de casos, fue registrado un micetoma bilateral de extremidades inferiores causado por dos diferentes agentes etiológicos Ilustración 3

AGENTES ETIOLÓGICOS

La mayoría de los casos correspondieron a actinomisetoma presentándose en el 81% de las biopsias estudiadas, de estas en el mayor número de casos se encontraron granos de tipo *Nocardia* sp. seguido por granos identificados como de *A. Madurac*; los micetomas eumicéticos ocuparon apenas el 8% de los casos, encontrándose *M. mycetomatis* como agente etiológico predominante; dentro del grupo de micetomas eumicéticos de granos negros, se reportó un caso originado por *Cladospodium carrionii*; a su vez también fue documentado un caso de *Aspergillus nidulans*, así como uno de *Fusarium moniliforme* dentro del grupo de micetomas producidos por eumicetos productores de granos blancos.

(Tabla IV y VIII, Gráficos 2,3; Ilustraciones 11-16)

Guerrero y Veracruz fueron los estados que mostraron una mayor diversidad de agentes causales productores de micetoma identificándose en el primero agentes como *Nocardia sp.*, *A. Maduræ*, *Fusarium monilliforme* y *M. mycetomatis*; en Veracruz se identificaron *Nocardia sp.*, *A. maduræ*, *Aspergillus nidulans* y *M. mictetomatis*; en el D.F. los agentes aislados fueron *A. maduræ*, *Nocardia sp* y *M. mictetomatis*. (Tabla VII y VIII)

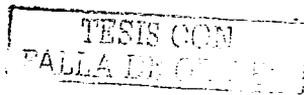
HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS. (Tablas XI-XIV)

Biopsias con granos tipo *Nocardia sp.*

Fueron estudiadas 47 biopsias con granos de tipo *Nocardia sp.*, encontrándose los siguientes cambios epidérmicos, trece de ellas presentaban hiperqueratosis paraqueratósica (27.60%) y en una igual número el estrato corneo exhibía hiperqueratosis pero siendo esta ortoqueratósica (27.60%), el resto de las biopsias no presentaba cambios en el estrato corneo, encontrándose queratina laminada ortoqueratósica (44.60%); sólo en 10 casos se aprecia la epidermis con hiperplasia pseudoepiteliomatosa (2.12%) en el resto esta sólo exhibía acantosis marcada (78.70%), sin otros cambios. En lo que respecta a los cambios observados en la dermis casi el total de las biopsias mostraron formación de microabscesos (97.80%) encontrándose en ellos la forma parasitaria de las mismas características referidas dentro de la bibliografía médica, granos pequeños, redondeados, bilobulados o vermiformes, ambófilos, basófilos hacia el centro y mostrando en la periferia una franja eosinofílica (clavas) estando en contacto con esta zona los neutrófilos; la presencia de células gigantes multinucleadas sólo fue evidenciada en 10 casos (2.12%). Áreas con neoformación vascular, capilares dilatados y congestivos fueron vistos en 42 casos (89.30%). Los cambios en el estroma hallados fueron fibrosis en 16 casos (34%) y edema en 38 casos (80.80%), abundante extravasación eritrocitaria se encontró en 21 casos (44.60%) y se evidencio hemosiderina en 46 casos (97.8%).

Biopsia con granos tipo *A. maduræ*.

En 10 casos se en encontraron granos correspondiente a la morfología de *A. maduræ* granos grandes, de intensa coloración violeta, ovales, de contornos cartográficos rodeados de una franja eosinofílica, dentro de los cambios epidérmicos se encontró hiperqueratosis paraqueratósica en un caso (10%), hiperqueratosis ortoqueratósica en 5 casos (50%), queratina laminar sin alteraciones fue vista en 4 casos (40%), la epidermis con cambios de hiperplasia pseudoepiteliomatosa fue vista en 3 casos (30%) y la epidermis acantósica sin ningún otro cambio se encontró en 7 casos (70%). Los cambios encontrados en la dermis fueron similares a los observados en las biopsias con granos de tipo *Nocardia sp* pero con menor intensidad, así pues se encontró la formación de microabscesos de neutrófilos en 4



casos (40%), células gigantes multinucleadas en 6 casos (60%), áreas de proliferación vascular en 6 de las biopsias (60%), y un mayor número de casos en donde el estroma presentaba fibrosis (80%), solo en dos casos el estroma era predominantemente edematoso (20%), hemorragia se encontró en un solo caso (1%) y hemosiderina en tres (30%).

Biopsia con granos eumicéticos negros.

En tres casos se encontraron granos eumicéticos negros correspondiendo estos al género *Madurella*, morfológicamente presentaban las siguientes características, grandes, redondeados u ovals, compactos, con un micelio macrosifonado captando pobremente la tinción, mostrando su propio pigmento observándose en el H&E, marrón o café oscuro. Los cambios epidérmicos en todos los casos fueron similares, apreciándose hiperqueratosis paraqueratósica (100%) y una epidermis acantósica evidenciando hiperplasia pseudoepiteliomatosa, la dermis mostró formación de microabscesos en todos los casos encontrándose a diferencia de los granos actinomicéticos múltiples células gigantes multinucleadas (66.6%) que entraban en contacto directamente con el grano, se observó también proliferación vascular pero con menos intensidad a la observada en los actinomicetomas, también en estas predominó la fibrosis y no se encontró hemorragia, ni hemosiderina. *Ilustración 15*

En uno de los casos el agente etiológico fue identificado por el laboratorio de micología como *Cladospodium carrioni* en la histopatología se encontró un estrato córneo paraqueratósico, una epidermis acantósica con zonas de hiperplasia pseudoepiteliomatosa, formación de múltiples microabscesos de neutrófilos, proliferación vascular y un grano en vías de eliminación apreciándose este pequeño, con un micelio macrocefaloso, pigmentado de color café oscuro, mostrando algunas vesículas en su interior. *Ilustración 16*

Biopsia con granos eumicéticos blancos.

En tres de las biopsias se evidenciaron granos con características morfológicas correspondientes a agentes eumicéticos productores de granos blancos, uno de ellos correspondió a *Pseudoallescheria boydii*, observándose varios granos grandes, ovalados, de filamentos gruesos, macrosifonados, sin teñirse con la hematoxilina, en la periferia se encontraron numerosas vesículas y coloración eosinofílica, el estrato córneo mostró ortoqueratosis laminar y marcada acantosis irregular, en la dermis se encontró un microabsceso conteniendo los granos ya descritos, en el infiltrado inflamatorio se encontraron neutrófilos y plasmocitos pero no se evidenciaron células gigantes multinucleadas, el estroma en su mayor parte se encontró fibroso.

El otro grano fue clasificado como *Fusarium moniliforme* por parte del laboratorio de micología (de acuerdo a lo encontrado en el expediente se le realizaron estudios serológicos), en el estudio de la biopsia el grano muestra características morfológicas semejantes a las descritas para *Pseudoallescheria boydii*, se observaron varios granos, dentro de un microabsceso ubicado en la dermis el estrato córneo evidenció queratina paraqueratósica, una epidermis con acantosis moderada, formación de un microabsceso

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

conteniendo neutrófilos , sin células gigantes multinucleadas y el estroma apreciándose fibroso.

El tercer grano fue clasificado en micología como *Aspergillus nidulans*, (Ilustración 13) en este los hallazgos microscópicos fueron de queratina ortoqueratósica, epidermis con acantosis marcada, microabscesos de neutrófilos, conteniendo células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño, contactando estas a unas estructuras redondeadas, que no tiñen con la hematoxilina, mostrando un micelio hialino, compacto y microsifonado, el estroma mostró fibrosis, áreas de hemorragia y hemosiderina.

Fue confrontado el tipo de grano encontrado en el estudio histológico y el descrito en el examen directo micológico (cuando se evidenció el grano en este último) encontrándose que de los 72 casos estudiados en 16 de ellos (22.2%) el examen directo no obtuvo grano para su observación; en 51 casos (70.8%) el grano observado en el examen directo correspondió al descrito en el estudio histológico, en 5 casos (6.9%) el grano reportado en el examen directo no correspondió al identificado en el estudio histológico. (Tabla XV, GRAFICO 9)

No fue posible establecer una correlación entre los hallazgos clínicos, los hallazgos histopatológicos y la respuesta al tratamiento, debido a la falta de sistematización e incumplimiento de la normatividad en el registro del expediente clínico de estos pacientes.

DISCUSION

El micetoma es una infección granulomatosa crónica, con una alta frecuencia en nuestro país, el estudio de las biopsia de piel teñido con hematoxilina y eosina, es fundamental ya que nos podrá ser útil para la diferenciación de los agentes patógenos; ofrece ventajas sobre el examen directo micológico ya que podemos conservar las laminillas para estudios posteriores e incluso conservar tejido incluido en parafina para estudios posteriores.

En el periodo incluido en esta revisión 1982-2002, fueron estudiados 72 casos de micetoma, se observo una mayor prevalencia en el sexo masculino, predominando en el grupo de edad de 16 a 30 años correspondiendo a lo reportado dentro de la bibliografía médica para nuestro país pudiéndose establecer una relación 2:1 hombre-mujer .

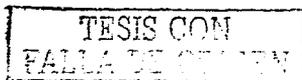
La topografía predominante fueron las extremidades inferiores, seguido de la localización en el tronco, topografía poco frecuente en otros países con altos índices de micetoma, observamos a su vez una mayor frecuencia en la afectación de dos o mas segmentos corporales representando el 10% del total de los casos estudiados.

En cuanto a los agente etiológicos predominantes, lo encontrado en nuestra revisión es similar a lo reportes de la literatura médica sobre el tema en nuestro país, dentro del grupo de actinomicetomas el género *Nocardia* ocupó la primera posición seguido de *A. Maduræ*, en lo que respecta a los eumicetomas representaron en nuestra revisión el 8% de los casos estudiados cifra que contrarresta a la encontradas en otros estudios referida en 2.2%. La especie predominante en este grupo fue *M. mycetomatis*, registrándose un caso producido por *C. carrioni* productora de granos negros, es de llamar la atención dentro del grupo de micetomas productores de granos blancos el haber encontrados dos especies con escasos reportes dentro de la literatura como agentes etiológicos de eumicetoma como son *Aspergillus nidulans* y *Fusarium moniliforme*.

Uno de los casos estudiados presento afectación bilateral, la cual es reportada dentro de la literatura médica como poco frecuente, lo excepcional de este caso fue que en ambos sitios afectados e tratara de un eumicetoma (cuya incidencia en nuestro país como agente etiológico productor de micetoma es baja) y más aún de dos especies distintas una productora de granos negros (*Madurella mycetomatis*) y una de granos blancos (*Fusarium moniliforme*).

Las características histológicas de los casos estudiados difieren de los reportes encontrados en cuanto a que no en todos los casos encontramos alteraciones epidérmicas constantes , ya que mientras algunos casos presentan ortoqueratosis laminar, otros muestran hiperqueratosis y grados variables de paraqueratosis, así mismo en pocos casos encontramos epidermis con hiperplasia pseudoepiteliomatosa, apreciándose con mayor frecuencia una epidermis con acantosis moderada.

En las grandes series revisadas sobre la epidemiología del micetoma en México no es considerado el Distrito Federal (Ciudad de México) como una zona endémica de micetoma pero es de llamar la atención el haberse documentado en esta revisión 3 casos autóctonos del D.F. viéndose involucrados agentes actinomicéticos e inclusive un eumicético.



CONCLUSIONES

El estudio histopatológico en el micetoma es indispensable, para tener adecuadamente clasificados los casos, debido a que en muchos de ellos el cultivo es difícil de obtener, en el examen directo se puede tener una interpretación errónea del tipo de grano y en ocasiones no se obtiene grano para su observación.

Es necesario llevar a cabo un registro y seguimiento adecuado de los pacientes debiendo contar con una historia clínica completa para poder determinar en estudios posteriores otros factores que influyen en la evolución y respuesta al tratamiento.

Sería recomendable el realizar un estudio de prevalencia de micetoma en el Distrito Federal; aunque la ciudad de México no cumpla de manera estricta las condiciones climatológicas y ambientales requeridas (Habitat) de los agentes causales, el estudio de casos originados en el medio urbano nos podría brindar nuevos datos de esta interesante enfermedad.

Es importante seleccionar el sitio adecuado para la toma de biopsia así como obtener esta de espesor completo, ya que solo de esta manera se obtendrá el material idóneo para el estudio histológico.

Cuando se tiene un paciente con un micetoma localizado en más de una región topográfica debe realizarse idealmente el estudio histopatológico con una biopsia de cada una de las regiones afectadas, ya que podríamos encontrar diferentes agentes causales, recordemos que en el grupo laboral que presenta mayor frecuencia es en el de trabajadores del campo, los cuales por sus actividades diarias pudieran recibir varias inoculaciones en diferentes momentos.

Con el estudio minucioso de las características morfológicas de los granos encontrados en la biopsia, es posible el distinguir entre los micetomas originados por actinomicetos y los causados por agentes eumicéticos, también es posible la distinción dentro del grupo de actinomicetoma la distinción entre las diferentes especies productoras de este a excepción del género *Nocardia* pues las diferentes especies en el estudio histológico presentan características morfológicas similares que no permiten su identificación.

En lo que respecta a los eumicetomas la distinción entre las especies dematiáceas y los hialinos es relativamente sencilla por la ausencia o no de pigmento, la distinción entre especies de los agentes eumicéticos productores de granos blancos presenta dificultad debido a la poca frecuencia de estos organismos como causantes de micetoma en nuestro país y por lo mismo la escasa experiencia que se tiene para su clasificación en el estudio microscópico.

Las especies eumicéticas productoras de granos negros presentan una mayor dificultad para su diferenciación histológica ya que sus características morfológicas son muy similares, incluso en su descripción dentro de la bibliografía médica menciona escasas diferencias.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La falta del expediente clínico completo y la ausencia de sistematización, en el estudio de los pacientes con este padecimiento, considerado como un problema de Salud en México, nos impide el realizar posteriores estudios desde el punto de vista epidemiológico, de correlación clínica-tratamiento, agente etiológico-evolución-tratamiento, invalidando a su vez estudios a futuro de inmunohistoquímica, serología , etc.

A México le debe corresponder el aportar a la bibliografía médica mundial la experiencia y los conocimientos adquiridos como el segundo país que más casos tiene de esta enfermedad y poder emprender con ello para nosotros mismos, medidas básicas de prevención y salud pública, por lo cual proponemos la sistematización y protocolización en el estudio de todos los pacientes con esta patología.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLAS

Tabla I

PRINCIPALES AGENTES ETIOLÓGICOS DE MICETOMA

Agentes etiológicos de eumicetoma		Agentes etiológicos de actinomycetoma
<i>Acremonium fiteiforme</i>	<i>Leptosphaeria senegalensis</i>	<i>Nocardia brasiliensis</i>
<i>A. kiliense</i>	<i>L. tompkinsii</i>	<i>N. asteroides</i>
<i>A. rejei</i>	<i>Madurella grisea</i>	<i>N. caviae</i>
<i>Aspergillus flavus</i>	<i>M. mycetomatis</i>	<i>N. transvalensis</i>
<i>A. nidulans</i>	<i>Neotestudina rosatii</i>	<i>Nocardiopsis dassonvillei</i>
<i>Corynespora cassiicola</i>	<i>Philophora cyanescens</i>	<i>Streptomyces somaliensis</i>
<i>Curvularia geniculata</i>	<i>Plenodomus avramii</i>	<i>Actinomyadura madurae</i>
<i>C. lunata</i>	<i>Pseudallescheria boydii</i>	
<i>Exophiala jeanselmei</i>	<i>Pseudochaetosphaerionema larense</i>	<i>A. pelletieri</i>
<i>Fusarium moniliforme</i>	<i>Pyrenochaeta muckinonii</i>	
<i>F. solani</i> var.	<i>P. romeroi</i>	
<i>coeruleum</i>		
<i>F. solani</i> var. minus		

Tabla II

TIPO DE GRANOS PRODUCIDOS POR LOS PRINCIPALES AGENTES ETIOLÓGICOS DE MICETOMA

Granos producidos por los principales agentes causales de eumicetoma	
Granos negros <i>Madurella mycetomatis</i> <i>M. grisea</i> <i>Leptosphaeria senegalensis</i> <i>Exophiala jeanselmei</i> <i>Pyrenochaeta romeroi</i>	Granos blancos <i>Pseudallescheria boydii</i> <i>Aspergillus nidulans</i> <i>A. flavus</i> <i>Acremonium</i> spp. <i>Neotestudina rosatii</i>
Granos producidos por los principales agentes causales de actinomycetoma	
Granos blanco amarillentos <i>Nocardia brasiliensis</i> <i>N. asteroides</i> <i>N. caviae</i> <i>N. transvalensis</i> <i>Nocardiopsis dassonvillei</i>	Granos rojos <i>A. pelletieri</i>

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla III**MICETOMA DIVISION POR GRUPOS ETARIOS**

Grupos de edad	Número	Porcentaje
0-15	2	3%
16-30	27	38%
31-40	12	17%
41-50	11	15%
51-60	11	15%
61-70	5	7%
71-80	3	4%
81-90	1	1%

Tabla IV**TIPO DE GRANO ENCONTRADO EN LA BIOPSIA**

Tipo de grano	Número de casos	Porcentaje
Actinomicetoma	58	81%
Eumicetoma	6	8%
Ambos agentes	1	1%
Sin grano	7	10%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla V

MICETOMAS TOPOGRAFIA

Región anatómica afectada	Numero de casos
una región	
cuello	1
tronco	15
Extremidad superior izquierda	2
Extremidad superior derecha	6
Extremidad pélvica derecha	23
Extremidad pélvica izquierda	18
Dos regiones afectadas	
cuello y tronco	1
tronco y extremidades	3
Ambas extremidades pélvicas	2
Tres regiones o más	
cabeza, cuello y tronco	1

Tabla VI

NUMERO DE CASOS OBSERVADOS POR SEXO.

SEXO	NUMERO DE CASOS	Porcentaje
MASC	52	72.30%
FEM	20	27.70%

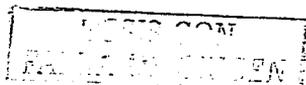


Tabla V

NICETOMAS TOPOGRAFIA

Región anatómica afectada	Numero de casos
una región	
cuello	1
tronco	15
Extremidad superior izquierda	2
Extremidad superior derecha	6
Extremidad pélvica derecha	23
Extremidad pélvica izquierda	18
Dos regiones afectadas	
cuello y tronco	1
tronco y extremidades	3
Ambas extremidades pélvicas	2
Tres regiones o más	
cabeza, cuello y tronco	1

Tabla VI

NUMERO DE CASOS OBSERVADOS POR SEXO.

SEXO	NUMERO DE CASOS	Porcentaje
MASC	52	72.30%
FEM	20	27.70%

TESIS CON
FALLA DE CIECEN

Tabla VIII ESPECIES PRODUCTORAS DE MICETOMA ENCONTRADAS POR ESTADO DE LA REPUBLICA MEXICANA

Estado	Especies encontrada	Número de casos
Campeche	<i>Nocardia sp</i>	1
Distrito Federal	<i>A. maduræ</i>	1
	<i>C. Carrioni</i>	1
	<i>Nocardia sp</i>	1
Estado de México	<i>Nocardia sp</i>	4
	<i>M. mycetomatis</i>	1
Guerrero	<i>Nocardia sp</i>	6
	<i>A. maduræ</i>	2
	<i>F. Monilliforme</i>	1
	<i>M. mycetomatis</i>	1
Guanajuato	<i>A. maduræ</i>	1
Hidalgo	<i>Nocardia sp</i>	5
Michoacán	<i>Nocardia sp</i>	1
Morelos	<i>A. maduræ</i>	1
	<i>Nocardia sp</i>	3
Oaxaca	<i>A. maduræ</i>	4
	<i>Nocardia sp</i>	4
Puebla	<i>Nocardia sp</i>	1
Sinaloa	<i>M. mycetomatis</i>	1
San Luis Potosí	<i>Nocardia sp</i>	1
Veracruz	<i>Nocardia sp</i>	7
	<i>A. maduræ</i>	3
	<i>A. nidulans</i>	1
	<i>P. boydii</i>	1
TOTALDE CASOS		72

TESIS CON
FALLA DE CENSOR

Tabla IX ANTIBIOTICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL ACTINOMICETOMA

Antibióticos: La terapia antimicrobiana empírica debe ser comprensiva y debe cubrir los patógenos probables dentro del contexto de un cuadro clínico sugestiva de actinomycetoma.

Nombre del medicamento	Trimetoprim-sulfametoxazol (Bactrim, Septrim) inhibe Medicamento del grupo Crecimiento bacteriano inhibiendo la síntesis del ácido fólico. Debe usarse continuamente en combinación con otro antimicrobiano durante 5 semanas. Medicamento del grupo Ciclo puede repetirse por razón necesaria.
Dosis en el adulto	160 de TMP/800mg de SMZ c/6 hrs VO
Dosis pediátrica	< 2 meses: no recomendado >2 meses: 8 mg/kg TMP 40 mg/kg SMZ VO
contraindicaciones	hipersensibilidad documentada; anemia megaloblástica deficiencia de folato; no usar durante el embarazo o lactancia
Interacciones	Puede aumentar PT cuando se usa con warfarina la co-administración con dapsona puede aumentar niveles sanguíneos de ambas drogas; la co-administración con diuréticos aumenta la incidencia de púrpura trombocitopenica en los pacientes mayores; los niveles del Fenitoina pueden aumentar con la co-administración; puede potenciar el efecto supresor de médula ósea al utilizarlo con metotrexate; puede aumentar el nivel de zidovudina
Uso durante el embarazo	Medicamento del grupo C - la Seguridad para el uso durante el embarazo no se ha establecido.

TESIS CON
FALLA DE CUBIERTA

Nombre del medicamento	Amikacina (Amikin)—Inhibe irreversiblemente la unión a la subunidad 30s del ribosoma bacteriano. Debe darse continuamente durante 3 semanas. Aunque algo caro, normalmente es activo contra las bacterias que causan el actinomicetoma.
Dosis en el adulto	15 mg/kg/día IV/IM
Dosis pediátrica	Administración como en los adultos
contraindicaciones	Hipersensibilidad documentada
interacciones	Co-administración con otros aminoglucósidos, penicilinas, cefalosporinas, y anfotericina B aumenta la nefrotoxicidad; pérdida de la audición irreversible puede ocurrir con la co-administración de diuréticos.
Uso durante el embarazo	Medicamento del grupo C - la Seguridad para el uso durante el embarazo no se ha establecido.

Nombre del medicamento	Dapsona (Dapsodern)—Bactericida y bacteriostático contra las micobacterias. El mecanismo de acción es similar a las sulfonas donde los antagonistas competitivos de PABA previenen formación de ácido fólico, inhibiendo Medicamento del grupo Crecimiento bacteriano.
Dosis en el adulto	100 mg VO
Dosis pediátrica	No se ha establecido
contraindicaciones	hipersensibilidad documentada; deficiencia de G-6-PD
interacciones	Puede inhibir los efectos antiinflamatorios de la clofazimina; el probenecid aumenta la toxicidad; los niveles pueden disminuir significativamente cuando se administra concurrentemente con rifampicina
Uso durante el embarazo	Medicamento del grupo C - la Seguridad para el uso durante el embarazo no se ha establecido.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Nombre del medicamento	Rifampicina (Rimactane, Rifadin)—Usarse en combinación de por lo menos otro agente. Inhibe el ADN-dependiente bacteriano pero no la polimerasa de ARN mamífero. Puede ocurrir resistencia cruzada
Dosis en el adulto	10 mg/kg/día VO
Dosis pediátrica	10 mg/kg/día VO; no exceder 600 mg/día
Contraindicaciones	hipersensibilidad documentada Induce enzimas microsomales que pueden disminuir los efectos de acetaminofen, anticoagulantes orales, barbitúricos, benzodiazepinas, beta-bloqueadores, cloramfenicol, contraceptivos orales, corticosteroides, dapsona, ciclosporina, digitoxina, estrógenos, hidantoínas, clofibrato, quinidina, dapsona, sulfonilureas, teofilinas y digoxina; la co-administración con la isoniácida puede producir mayor hepatotoxicidad
Interacciones	
Uso durante el embarazo	Medicamento del grupo C - la Seguridad para el uso durante el embarazo no se ha establecido.

Tabla X ANTIFÚNGICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL EUMICETOMA.

Antifúngicos: En combinación con la terapia quirúrgica, los agentes antifúngicos pueden lograr una respuesta parcial en los casos de eumicetoma.

Nombre del medicamento	Ketoconazol (Nizoral,)— inhibe la síntesis de ergosterol, produciendo la muerte celular.
Dosis en el adulto	200 mg VO
Dosis pediátrica	< 2 años: no se ha establecido >2 años: 3.3-6.6 mg/kg/día una sola dosis
Contraindicaciones	La hipersensibilidad documentada; meningitis fúngica
Interacciones	La isoniácida puede disminuir la biodisponibilidad; Medicamento del grupo puede aumentar el efecto de los anticoagulantes; puede aumentar la toxicidad de corticosteroides y ciclosporina puede disminuir los niveles de la teofilina
Uso durante el embarazo	Medicamento del grupo C - la Seguridad para el uso durante el embarazo no se ha establecido.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Nombre del medicamento	Rifampicina (Rimactane, Rifadin)—Usarse en combinación de por lo menos otro agente. Inhibe el ADN-dependiente bacteriano pero no la polimerasa de ARN mamífero. Puede ocurrir resistencia cruzada
Dosis en el adulto	10 mg/kg/día VO
Dosis pediátrica	10 mg/kg/día VO; no exceder 600 mg/día
Contraindicaciones	hipersensibilidad documentada
Interacciones	Induce enzimas microsomales que pueden disminuir los efectos de acetaminofen, anticoagulantes orales, barbitúricos, benzodiazepinas, beta-bloqueadores, cloramfenicol, contraceptivos orales, corticoesteroides, dapsona, ciclosporina, digitoxina, estrógenos, hidantoínas, clofibrato, quinidina, dapsona, sulfonilureas, teofilinas y digoxina; la coadministración con la isoniacida puede producir mayor hepatotoxicidad
El embarazo	Medicamento del grupo C - la Seguridad para el uso durante el embarazo no se ha establecido.

Tabla X ANTIFÚNGICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL EUMICETOMA.

Antifúngicos: En combinación con la terapia quirúrgica, los agentes antifúngicos pueden lograr una respuesta parcial en los casos de eumicetoma.

Nombre del medicamento	Ketoconazol (Nizoral,)— inhibe la síntesis de ergosterol, produciendo la muerte celular.
Dosis en el adulto	200 mg VO
Dosis pediátrica	< 2 años: no se ha establecido >2 años: 3.3-6.6 mg/kg/día una sola dosis
Contraindicaciones	La hipersensibilidad documentada; meningitis fúngica
Las interacciones	La isoniacida puede disminuir la biodisponibilidad; Medicamento del grupo C puede aumentar el efecto de los anticoagulantes; puede aumentar la toxicidad de corticosteroides y ciclosporina puede disminuir los niveles de la teofilina
Embarazo	Medicamento del grupo C - la Seguridad para el uso durante el embarazo no se ha establecido.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Nombre del medicamento	Itraconazol (Sopranos, Isox)-- actividad de Fungistático. Agente antifúngico triazolico sintético que retarda el crecimiento celular fúngico inhibiendo la síntesis de ergosterol, un componente vital de las membranas celulares fúngicas.
Dosis en el adulto	200 mg/día VO; no exceder 400 mg/día;
Dosis pediátrica	No se ha establecido
Las contraindicaciones	Hipersensibilidad documentada; la co-administración con Cisaprida puede causar efectos cardiovasculares adversos (posiblemente la muerte)
Las interacciones	Los antiácidos pueden reducir la absorción de itraconazol; puede ocurrir edema con la Co-administración de bloqueadores de canales de calcio; puede aumentar las concentraciones de tacrolimus y ciclosporina cuando se usan dosis elevadas; puede aumentar los niveles de digoxina
Embarazo	Medicamento del grupo C - la Seguridad para el uso durante el embarazo no se ha establecido.

Nombre del medicamento	Anfotericina B (Fungizona)--antibiótico Poliénico producido por una puede ser fungistático o fungicida. La formulación convencional tiene un perfil de tolerabilidad pobre. La anfotericina B Liposomal retiene la actividad del antifúngico con menos hipokalemia, anemia y reacciones de infusión, y menos nefrotoxicidad que la formulación convencional, claramente diferentes.
Dosis en el adulto	3-5 mg/kg/día IV
Dosis pediátrica	Adminístrese como en los adultos
Contraindicaciones	Hipersensibilidad documentada
Las interacciones	Agentes Antineoplásicos pueden reforzar el potencial de la anfotericina B para la toxicidad renal, el riesgo de toxicidad renal se aumenta con Medicamentos del grupo de la Ciclosporina.
Embarazo	Medicamento del grupo B - Normalmente seguro pero los beneficios deben pesar más que los riesgos.

Tabla XI RESULTADOS. HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN LAS BIOSIAS CON GRANOS DE TIPO NOCARDIA sp

Hallazgo	Numero de biopsias	Porcentaje
Hiperqueratosis paraqueratósica	13	27.60%
Hiperqueratosis	13	27.60%
ortoqueratosis laminar	21	44.60%
Hiperplasia pseudoepiteliomatosa	10	2.12%
Acanosis marcada	37	78.70%
Proliferación vascular	42	89.30%
Microabscesos	46	97.80%
Células gigantes	10	2.12%
Fibrosis	16	34%
Edema	38	80.80%
Hemorragia	21	44.60%
Hemosiderina	46	97.80%

Tabla XII RESULTADOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN LAS BIOPSIAS CON GRANOS DE A. MADURAE

Hallazgo	Numero de biopsias	Porcentaje
Hiperqueratosis paraqueratósica	1	10%
Hiperqueratosis	5	50%
ortoqueratosis laminar	4	40%
Hiperplasia pseudoepiteliomatosa	3	30%
Acanosis marcada	7	70%
Proliferación vascular	6	60%
Microabscesos	4	40%
Células gigantes	6	60%
Fibrosis	8	80%
Edema	2	20%
Hemorragia	1	10%
Hemosiderina	3	30%

Tabla XIII RESULTADOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN LAS BIOPSIAS CON GRANOS EUMICÉTICOS NEGROS

Hallazgo	Numero de biopsias	Porcentaje
Hiperqueratosis paraqueratósica	3	100%
Hiperplasia pseudoepiteliomatosa	3	100%
Proliferación vascular	2	66.6%
Microabscesos	3	100%
Células gigantes	2	66.6%
Fibrosis	2	66.6%
Edema	1	33.3%
Hemorragia	0	0%

Tabla XIV RESULTADOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN LAS BIOPSIAS CON GRANOS EUMICÉTICOS BLANCOS

Hallazgo	Numero de biopsias	Porcentaje
Hiperqueratosis	1	66.6%
ortoqueratosis laminar	2	66.6%
Acanosis marcada	3	100%
Proliferación vascular	1	33.3%
Microabscesos	3	100%
Células gigantes	1	33.3%
Fibrosis	3	100%
Edema	1	66.6%
Hemorragia	1	33.3%
Hemosiderina	1	33.3%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla XV RESULTADOS DEL EXAMEN DIRECTO MICOLÓGICO REALIZADO EN LOS 72 CASOS ESTUDIADOS

Hallazgo	Numero de casos	Porcentaje
Se observó grano y correspondió al reportado en el estudio histopatológico	51	70.80%
No se observó grano	16	22.20%
El grano observado no correspondió al reportado en el estudio histopatológico	5	6.90%

Tabla XVI CORRELACION ENTRE EL EXAMEN DIRECTO Y EL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO EN EL MICETOMA

Hallazgos	Examen directo		Estudio histológico	
	Número de casos	Porcentaje	Número de casos	Porcentaje
Obtención de grano	56	77.70%	65	90.20%
Identificación del género	67	93.00%	68	94.40%
No se obtuvo grano	16	22.20%	7	9.70%
Falla en la identificación del género	5	6.94%	4	5.50%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICAS



**GRÁFICO 1
MICETOMA DIVISION POR GRUPOS ETARIOS**



GRÁFICO 2 TIPO DE GRANO ENCONTRADO EN LA BIOPSIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**AGENTE ETIOLOGICO DE MICETOMA IDENTIFICADO EN LA BIOPSIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO 1982-2002**

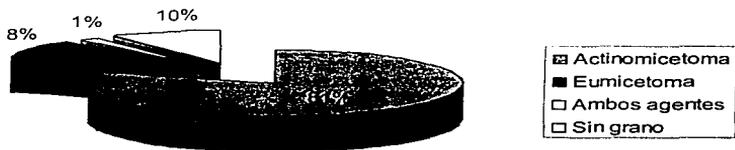


GRÁFICO 3 GÉNERO DE AGENTES ETIOLÓGICOS ENCONTRADOS EN LA BIOPSIA

**Porcentaje de pacientes con micetoma por sexo
Hospital General de México 1982-2002**



GRÁFICO 4 MICETOMA PORCENTAJE DE AFECTACION POR SEXOS

**REGIONES TOPOGRAFICAS AFECTADAS
PACIENTES CON MICETOMA HOSPITAL
GENERAL DE MEXICO 1982-2002**

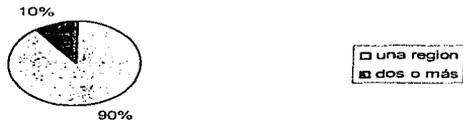


GRÁFICO 5 REGIONES TOPOGRAFICAS AFECTADAS

**SITIOS DE AFECTACION PACIENTES CON MICETOMA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO 1982-2002**

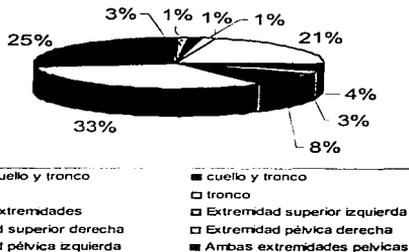


GRÁFICO 6 SITIO DE AFECTACION PACIENTES CON MICETOMA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MICETOMA NUMERO DE CASOS POR ESTADO DE LA REPUBLICA MEXICANA 1982-2002

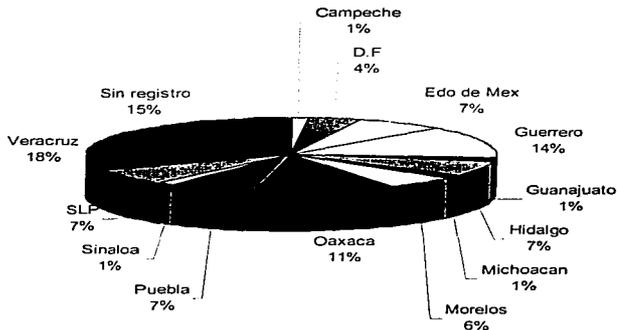


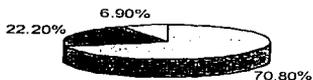
GRÁFICO 7 NUMERO DE PACIENTE CON MICETOMA POR ESTADO EN LA REPUBLICA MEXICANA.

MICETOMA NUMERO DE CASOS POR ESTADO DE LA REPUBLICA MEXICANA 1982-2002



GRÁFICO 8 MICETOMA NÚMERO DE CASO POR ESTADO DE LA REPUBLICA MEXICANA

MICETOMA CORRESPONDENCIA DEL EXAMEN DIRECTO CON EL GRANO IDENTIFICADO EN LA BIOPSA



- Correspondió al observado en la biopsia
- No se observó gramo (se identificó en la biopsia)
- No correspondió al observado en la biopsia

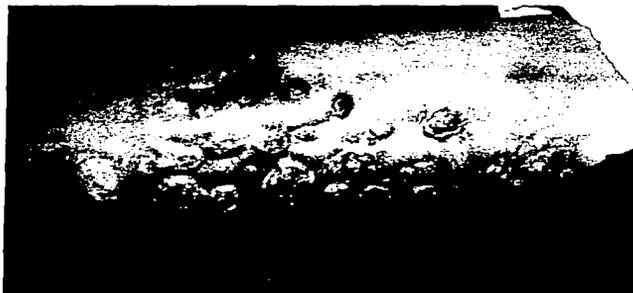
GRÁFICO 9 PORCENTAJE DE CORRESPONDENCIA ENTRE EL EXAMEN DIRECTO MICROSCÓPICO Y EL GRANO OBSERVADO EN EL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

ILUSTRACIONES

Ilustración 1 MICETOMA EN SU TOPOGRAFIA MÁS COMUN



Ilustración 2 MICETOMA MORFOLOGIA (AUMENTO DE VOLUMEN, DEFORMIDAD DE LA REGIÓN, MÚLTIPLES TRAYECTOS FISTULOSOS).



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Ilustración 3 MICETOMA BILATERAL ORIGINADO POR AGENTE EUMICETICO BLANCO Y EUMICETICO NEGRO (CASO EXCEPCIONAL)



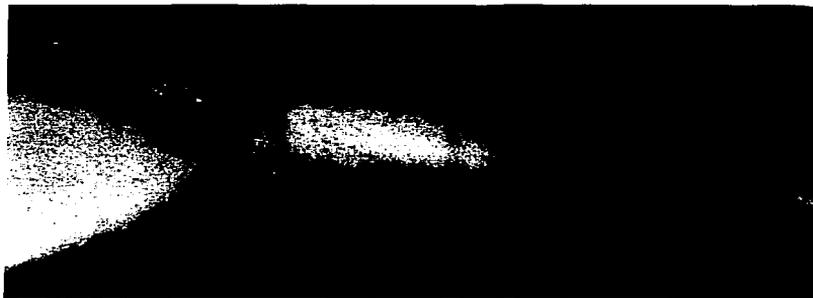
**Ilustración 4
MICETOMA INGUINAL**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Ilustración 5 MICETOMA AFFECTANDO CUELLO Y TRONCO POSTERIOR



Ilustración 6 MICETOMA AFECCION DE MUSLO Y HUECO POPLITEO



FESIS CON
FALLA DE OREJA

Ilustración 7 MICETOMA EN EL DORSO

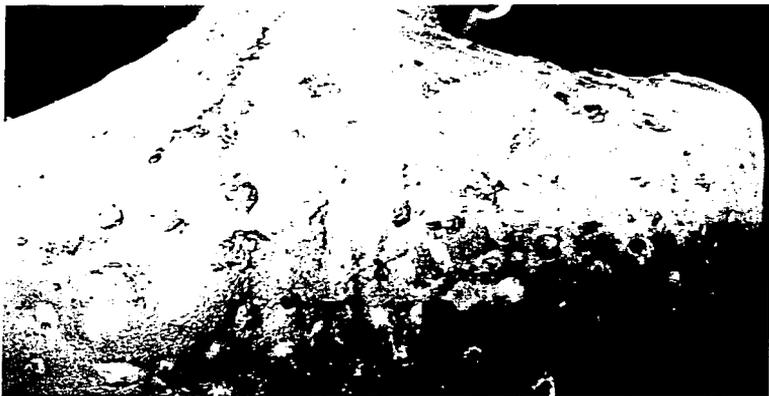


Ilustración 8 MICETOMA ACTINOMICETICO (A. Pelletieri)

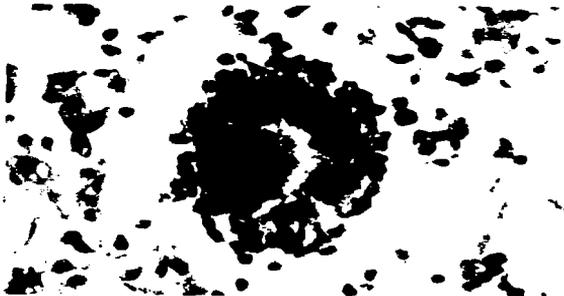


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Huistración 9 EXAMEN DIRECTO GRANOS DE *A. pelletieri*



Huistración 10 HISTOPATOLOGIA *Nocardia* sp. H&E



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Ilustración 11 HISTOPATOLOGIA A. Madurae H&E



Ilustración 12 HISTOPATOLOGIA A. pelletieri H&E

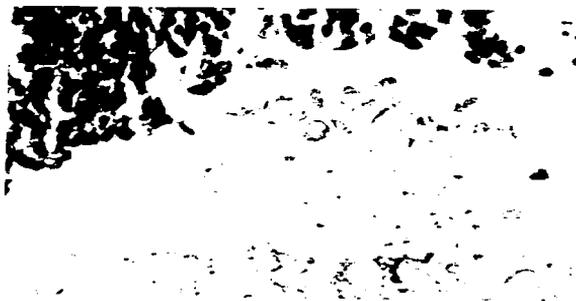


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Ilustración 13 MICETOMA HISTOPATOLOGIA *Aspergillus nidulans* H&E



Ilustración 14 HISTOPATOLOGIA GRANO EUMICETICO BLANCO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Ilustración 15 HISTOPATOLOGIA GRANO EUMICETICO NEGRO (M. mycetomatis)

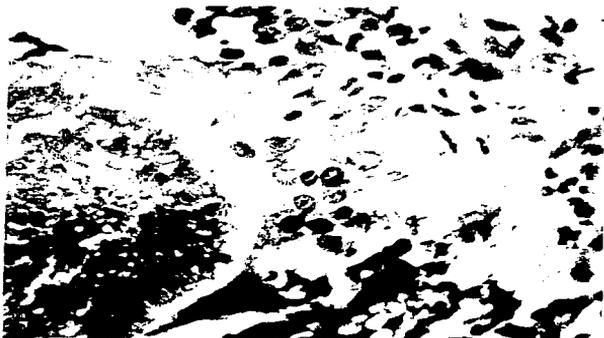
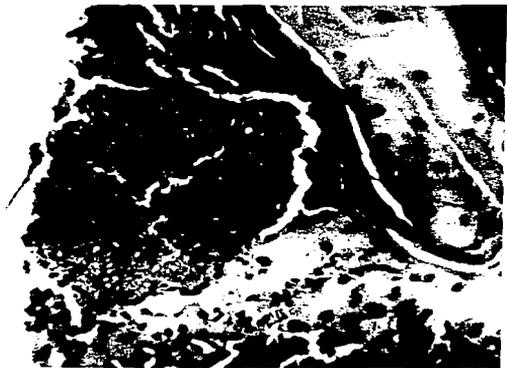


Ilustración 16 HISTOPATOLOGIA GRANO EUMICETICO NEGRO (C. carrioni)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Ilustración 17 HISTOPATOLOGIA EPIDERMIS ACANTOSICA FORMACION DE UN MICROABSCESO CONTENIENDO UN GRANO DE A. madurac



Ilustración 18 MICETOMA HISTOPATOLOGIA (CELULAS GIGANTES MULTINUCLEADAS DE TIPO CUERPO EXTRAÑO)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Ilustración 19 MICETOMA HISTOPATOLOGIA (HEMOSIDERINA)



Ilustración 20 MICETOMA HISTOPATOLOGIA MICROABSCESOS DE NEUTROFILOS Y RESTOS DE UN GRANO DE NOCARDIA sp



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Ilustración 21 MICETOMA HISTOPATOLOGIA DILATACION VASCULAR, ESTROMA EDEMATOSO Y MICROABSCESO DE NEUTROFILOS *Nocardia* sp.



Ilustración 22 HISTOPATOLOGIA MICROABSCESO GRANOS EUMICÉTICOS NEGROS



TESIS COM
FACULTAD DE MEDICINA

Ilustración 23 MICETOMA EUMICETICO BLANCO CAMBIOS EPIDERMICOS



TESIS COM
FALLA DE

Referencias bibliográficas

1. López MR, Méndez TR, Lavalle P, Welsh O, Saúl A, Macotela RE. Epidemiología del micetoma en México: Estudio de 2105 casos. *Gac Med Mex* 1992, 128: 477-481.
2. Mahgoub ES, Murria IG, eds. *Mycetoma*. London:William Heinemann Medical Books, 1973 29-46.
3. Chávez G, Estrada R, Bonifaz A. Perianal actinomycetoma experience of 20 cases. *Int J Dermatol* 2002; 41: 491-493.
4. Khatri ML, Al-Halali HM, Fouad Khalid M, Saif SA, Vyas MC. Mycetoma in Yemen: clinicoepidemiologic and histopathologic study. *Int J dermatol* 2002; 41: 586-593
5. Bueno D, Arenas R, Navarrete G. Minimicetomas por *N. Brasilensis* Estudio histológico de 13 casos. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 1987; 15: 277-279.
6. Castrillon R, Palma R, Flores F, et al. Análisis de las subpoblaciones de linfocitos T en el micetoma producido por *Actinomyces madurae*. *Dermatol Rev Mex* 2002; 46:158-163.
7. Novales J, Contribución de la Dermatopatología al conocimiento de los Micetomas. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 1995; 23: 248-252.
8. Novales J, Histopatología de las micosis profundas. *Dermatol Rev Mex* 1983: 27: 128-155
9. Ahmed A A, Tahir Q K, Paramanand G N, Maher K M. Radiological Manifestations of Madura foot in the eastern province of Saudi Arabia. *Ann Saudi Med* 1997;17(3):298-301.

7.
PALA DE ORIGEN

10. Lavalle AP, Padilla DM, Pérez GJ, Rivera I, Reynoso RS. Micetomas por *Actinomadura madurae* en México. Rev Cent Dermatol Pascua 2000; 1:9, 19-24.
11. Chávez G, Arenas R, Pérez-Polito A, Torres B, Estrada R. Micetomas eumicéticos por *Madurella mycetomatis*. Informe de seis casos Rev Iberoam Micol 1998; 15: 90-93
12. Lavalle P, Padilla MC, Pérez J, Reynoso S. Contribución al conocimiento de los micetomas en el estado de Guerrero, México. Dermatol Rev Mex 1998; 42, 6: 233-238.
13. Zhu Y. I, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: Overview and update J Am Acad Dermatol 2001; 45:420-34.)
14. Salinas CM, Torres LE, Ramos AI, Licon TA, González SD. Immune Response to *Nocardia brasiliensis* Antigens in an Experimental Model of Actinomycetoma in BALB/c Mice. Infection and immunity 1999, 67:5. 2428-32.
15. Akhtar MA, Latief PA: Actinomycetoma pedis. Postgrad Med J 1999 Nov; 75(889): 671
16. Bapat KC, Pandit AA: Actinomycotic mycetoma. Report of a case with diagnosis by fine needle aspiration. Acta Cytol 1991 Nov-Dec; 35(6): 770-2
17. Fahal AH, Sheik HE, Homeida MM: Ultrasonographic imaging of mycetoma. Br J Surg 1997 Aug; 84(8): 1120-2[Medline].
18. Fahal AH, Hassan MA: Mycetoma. Br J Surg 1992 Nov; 79(11): 1138-41
19. Welsh O: Mycetoma. Current concepts in treatment. Int J Dermatol 1991 Jun; (6): 387-98
20. Turiansky GW, Benson PM, Sperling LC, et al: Phialophora verrucosa: a new cause of mycetoma. J Am Acad Dermatol 1995 Feb; 32(2 pt 2): 311-5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

21. Lee MW, Kim JC, Choi JS, et al: Mycetoma caused by *Acremonium falciforme*: successful treatment with itraconazole. *J Am Acad Dermatol* 1995 May; 32(5 pt 2): 897-900
22. Degavre B, Joujoux JM, Dandurand M, Guillot B: First report of mycetoma caused by *Arthrographis kalrae*: successful treatment with itraconazole. *J Am Acad Dermatol* 1997 Aug; 37(2 Pt 2): 318-20
23. Welsh O, Saucedo E, Gonzalez J, Ocampo J: Amikacin alone and in combination with trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of actinomycotic mycetoma. *J Am Acad Dermatol* 1987 Sep; 17(3): 443-8
24. Ferrer RN, Yera Pérez J, Ronde García OV. Micetoma Presentación de un caso. *Rev Cubana Ortop Traumatol* 2001; 15(1-2): 74-8.
25. Pitche P, Napo-Koura G, Kpodzro K, Tchangai-Wallam K. Les mycetomes au Togo. Aspects épidémiologiques et étiologiques des cas histologiquement diagnostiqués. *Medicine d' Afrique Noire* 1996 ; 46 (6) :322-5.
26. Araujo MJ, Castañeda E. Preparación de un antígeno de *Madurella mycetomatis* aplicable al diagnóstico de micetoma. *Rev Iberoam Micol* 1997; 14: 31-5
27. Rodríguez AM y cols. Micetoma de inoculación múltiple por *Nocardia brasiliensis* *Rev Cent Dermatol Pascua* 2002 11(3);31-5.
28. Druts HD. Factors affecting the host-parasite interaction. *J Infect Dis* 1993; 147: 372-390.
29. Vartivarian SE. Virulence properties and nonimmunopathogenic mechanisms of fungi. *Clin Infect Dis* 1992; 14: S30-36.
30. Stuart M. Overview of host defenses in fungal infection. *Clin J infect Dis* 1992; 14: S37-S42.

31. León DG. Micetomas en el Hospital General de México. Tesis de postgrado H.G.M. México 1983.
32. Pantaleón VM. Micetomas en Morelos. Tesis de Postgrado. H.G.M. México 1991.

BIBLIOGRAFIA EN INTERNET

eMedicine - Mycetoma Article by Basilio J Anía, MD, PhD.htm 2002

eMedicine - Eumycetoma (Fungal Mycetoma) Article by George Turiansky, MD.htm 2002

eMedicine - Mycetoma Article by Oliverio Welsh, MD, DSc.htm 2003

www.mycetoma.org

TES.
FALLA DE ORIGEN
ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA