

Micetoma: Reporte de tres casos en el Estado Falcón, Venezuela.

Maigualida Pérez-Blanco, Rosaura Hernández-Valles, Guillermo Fernández-Zeppenfeldt y Francisco Yegres.

Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda, Coro, Estado Falcón, Venezuela.

Palabras claves: Micetoma, Falcón, *Nocardia brasiliensis*, *Madurella grisea*, *Pyrenochaeta romeroi*.

Resumen. Se reportan tres nuevos casos de micetoma estudiados en nuestro laboratorio durante los últimos 4 años. Se informa sobre la evolución del primer caso por *Pyrenochaeta romeroi* *nova species* reportado por Borelli en 1959. Los pacientes, hombres agricultores con edades de 18, 42 y 54 años, proceden de las zonas semiárida y subhúmeda del Estado Falcón. Al examen clínico presentaron síndrome de micetoma (edema, fistulas y "granos"), de 6 meses a 3 años de evolución. Las lesiones se localizaron en los miembros inferiores en dos de los pacientes y en uno de ellos en el tórax. El diagnóstico clínico fue confirmado por estudio microbiológico y micológico, aislándose en dos casos *Nocardia brasiliensis* y en uno *Madurella grisea*. Dos de los pacientes recibieron terapia a base de Sulfas con remisión de su enfermedad en dos años de seguimiento. Con este reporte se alcanza un total de 15 casos descritos en el Estado Falcón en un lapso de 35 años, representando solamente un 9,14% de la casuística nacional. *Actinomadura madurae* y *N. brasiliensis* son los agentes más frecuentemente aislados en ésta región. Se considera necesario realizar estudios multidisciplinarios, clínicos, inmunológicos, microbiológicos y epidemiológicos en aquellas áreas geográficas de donde proceden los casos descritos pudiendo de ésta forma establecer la real endemia del micetoma en Venezuela. La casuística reportada (15 casos) sugiere que el micetoma debe ser una enfermedad poco frecuente en el Estado Falcón. Se confirma que un diagnóstico precoz favorece una terapia eficaz.

Mycetome: Report of three cases in Falcón State, Venezuela.*Invest Clín 37(1): 61- 73, 1996.***Key words:** Mycetome, Falcon State, *Nocardia brasiliensis*, *Madurella grisea*, *Pyrenochaeta romeroi*.

Abstract. This is a report of three cases of mycetome studied in our laboratory during the last four years. We also informed about the evolution of the first case produced by *Pyrenochaeta romeroi* nova species reported by Borelli in 1959. All the patients were farmer men, 18, 42 and 54 years old, from the semiarid and subhumid zones of Falcon State, located on the northwest region of Venezuela. Clinically, all patients presented the mycetome syndrome (subcutaneous edema, sinus tract and "granules"), with a evolution of six months to three years. The lesions were localized in the inferior limbs in two of the patients and in the thorax in one of them. The clinical diagnose was confirmed by microbiological and mycological studies, isolating *Nocardia brasiliensis* in two cases and *Madurella grisea* in one. Two patients treated with Sulfas showed remission of the disease in a two years follow up. Including this report, 15 cases of mycetome have been reported in the Falcon State (Venezuela) in a period of thirty five years, representing only 9,14% of the national casuistic. *Actinomadura madurae* and *N. brasiliensis* have been the most frequently isolated agents in this region. In order to determine the real endemicity of the mycetome in Venezuela, multidisciplinary clinical, immunological, microbiological and epidemiological studies are recommended. According to the reported casuistic (15 cases), the mycetome should be a low frequency disease in Falcon State, Venezuela. We confirm that early diagnosis favors an efficient therapy.

Recibido: 6-4-95. Aceptado: 18-10-95.

INTRODUCCION

El micetoma es una infección localizada, crónica, destructiva y progresiva de la piel con frecuente invasión a estructuras subyacentes en especial fascia muscular tendinosa y tejido óseo. Caracterizada por edema, formación de nódulos indolores con trayectos de drenajes (fisulas) y expulsión de "granos". Afecta con mayor frecuencia a hombres en edad productiva, agricultores,

considerándose la ocupación un factor de riesgo. La región corporal más afectada son los miembros inferiores especialmente los pies (10, 14). La importancia médica en el estudio del micetoma radica en que las manifestaciones clínicas de la enfermedad no permiten en muchos casos hacer diagnóstico precoz, por lo general transcurren años entre el antecedente traumático y los síntomas notorios, llevando a la cronicidad.

dad de la afección con deformidad e invalidez del miembro afectado. Aunado a no contar con drogas eficaces particularmente para el tratamiento del eumicetoma, en donde la cirugía con carácter oncológico constituye la terapia de elección.

Existen dos grandes categorías de esta enfermedad: micetoma actinomicótico ó actinomicetoma, responsable del 60% de los casos a nivel mundial, para el que se describen 10 agentes causales y micetoma eumicótico ó eumicetoma causado por 23 especies diferentes de hongos. El micetoma ocurre en regiones tropicales y subtropicales de todo el mundo, variando la distribución de sus agentes de una región a otra. Algunas especies son cosmopolitas mientras que otras tienen distribución limitada (8, 10, 14, 21).

En Venezuela desde 1901 hasta 1994 se han registrado 161 casos de micetoma, 121 (75%) de los cuales fueron ocasionados por actinomicetales. La principal área endémica de micetoma en Venezuela se localiza en Lara con un 51% de los casos y otros estados con menor endemia son Yaracuy, Portuguesa, Miranda, Falcón. Los pacientes proceden en un 64% de zonas con vegetación xerófito de esas regiones (9, 18, 20). *Actinomadura madurae* es el agente etiológico más frecuente de actinomicetoma (43%), seguido por *Nocardia brasiliensis*, *Nocardia spp*, *N. asteroides*, *Streptomyces somaliensis*, *N. otitidiscaviarum*. La mayoría de los eumicetomas reportados en el país son debidos a *Pyrenochaeta mackinnonii* (35%), *Madurella grisea*

(31%) y *P. romeroi* (14%) (20). En el Estado Falcón desde 1959 se han reportado 12 casos de micetoma, 9 (75%) causados por actinomicetales y 3 por eumicetos. Esta región sobre la base de características climáticas ha sido dividida en zonas subhúmeda y semiárida (12, 13), procediendo 5 (41,66%) y 3 (25%) casos de éstas zonas respectivamente, desconociéndose la ubicación del resto de los casos. *A. madurae* y *M. grisea* son los agentes más frecuentemente aislados (1, 2, 4, 9, 16, 17, 18, 19, 22) (Fig. 1).

En el presente estudio se describen 3 nuevos casos atendidos en el Laboratorio de Micología, Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (C.I.B./U.N.E.F.M), y se informa sobre la evolución del primer caso por *P. romeroi nova species* reportado por Borelli en 1959 (4) (Fig. 1).

METODOLOGIA

En los pacientes estudiados se consideró como antecedente epidemiológico importante la procedencia, ocupación y traumatismo relacionado con la enfermedad, y al examen clínico, evaluación dermatológica mediante inspección de tegumento y descripción semiológica de la(s) lesiones. El diagnóstico de micetoma se confirmó a través de toma de muestra por incisión de los nódulos con drenaje de secreción y biopsia para estudios microbiológicos, micológicos e histopatológicos. El examen directo del material obteni-

do aclarado con hidróxido de potasio (KOH) al 10%, permitió la observación microscópica de la presencia y morfología de los "granos". Este material fue sembrado en medio de agar de Dextrosa Sabouraud, en 6 tubos e incubado a temperatura ambiente (25 °C), con observación del tiempo de crecimiento y características macroscópicas de las colonias (5). Para la identificación de la especie causal del eumicetoma se realizaron cultivos en láminas y en el caso de actinomicetoma pruebas bioquímicas según técnicas bacteriológicas descritas (5, 14). El estudio histopatológico consistió en fijación del tejido en formol al 10% e inclusión en parafina y tinción con hematoxilina-eosina. El compromiso óseo fue evaluado por estudio radiológico de la región afectada.

REPORTE DE LOS CASOS

Se diagnostican tres casos de micetoma en nuestro laboratorio de 4.000 pacientes estudiados durante el período 1991-1994.

Caso 1: L. B., 42 años, masculino, agricultor, natural y procedente de Churuguara (zona subhúmeda), quien consulta por presentar dermatosis de 6 meses de evolución, localizada en tercio latero-inferior del hemitórax derecho, con un diámetro de 12x15 cm, y caracterizada por nódulos blandos, múltiples, confluentes, abscedados, con trayectos fistulosos y drenaje de secreción sero-sanguinolenta. El examen directo evidenció la presencia de "granos" claros, blandos, lobulados,

con clavos en la periferia y el cultivo, crecimiento rápido de colonias blanco amarillentas, naranja, rugosas y plegadas, cubiertas de micelio aéreo pulverulento, sugestivas de *N. brasiliensis*, confirmándose estas observaciones por la realización de pruebas bioquímicas según técnicas descritas (14). En el estudio histopatológico se observó la presencia de un epitelio plano estratificado con hiperqueratosis leve, hipergranulosis, acantosis y papilomatosis e infiltrado inflamatorio mixto de células mononucleares y polimorfonucleares con abundante neovascularización en la dermis, sin evidencia de "granos". El paciente inició terapia con Sulfametoxazol 800 mg más Trimetropin 160 mg, vía oral cada 12 horas con remisión de su enfermedad a los 6 meses (Figs. 1 y 2).

Caso 2: C. G., 54 años, masculino, criador de bovinos, natural y procedente de Tupure (zona semi-árida), quien presenta dermatosis localizada en rodilla, de 6 meses de evolución, posterior a la coz de un caballo, caracterizada por nódulos blandos, confluentes, abscedados y trayectos fistulosos con drenaje de secreción sero-hemática. El diagnóstico clínico de micetoma fue confirmado por estudio histopatológico, en el cual se observó un epitelio plano estratificado, hiperqueratosis, hipergranulosis, acantosis, y en la dermis granos pequeños lobulados con filamentos densos en la periferia muy sugestivo de un actinomiceto, rodeados los mismos de un infiltrado inflamatorio de células mononucleares, linfocitos, plasmos-

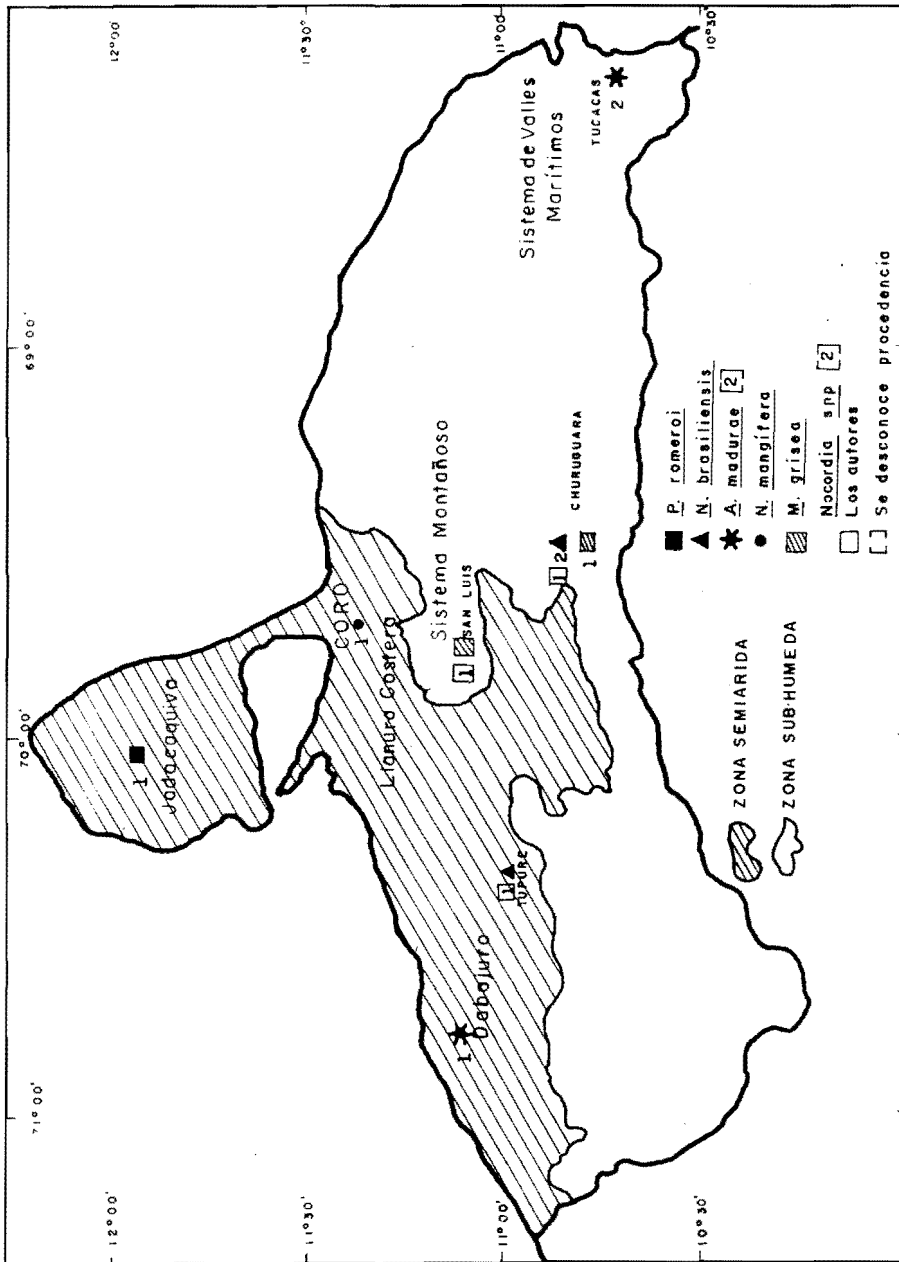


Fig. 1. Micetoma en Falcón. Distribución de los casos reportados y sus agentes causales. 1959-1994.

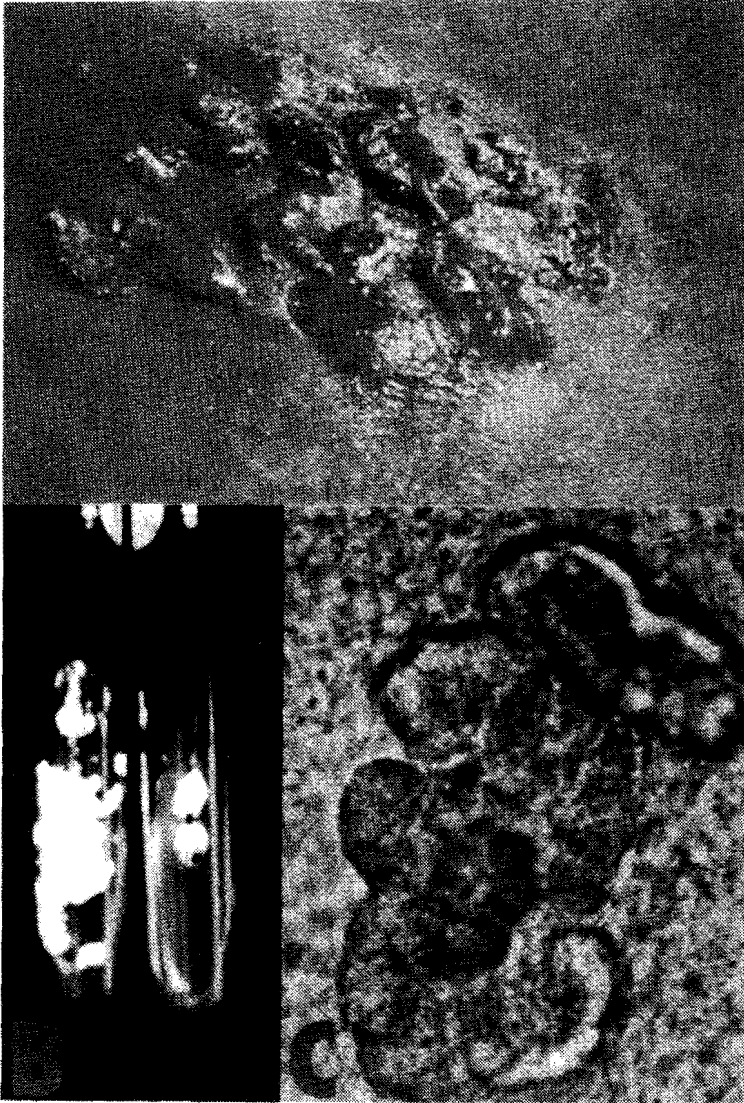


Fig. 2. A. Actinomictoma en tórax, B. *N. brasiliensis*, Cultivo en agar, Sabouraud, 20 días a 25 °C y C. Grano, examen directo, X 100

citos y polimorfonucleares neutrófilos, de escasos eosinófilos, con presencia aislada y escasa de células gigantes multinucleadas, tipo cuerpo extraño con detritus celulares, pigmento pardo extracelular, vasos sanguíneos dilatados. El paciente no regresó a la consulta. Por comunicación personal con el Dr. Hernán Vargas Montiel se conoció la evolución del caso, tratándose de un actinomicetoma causado por *N. brasiliensis*. Este paciente presentó resistencia al tratamiento a base de Sulfas. Actualmente recibe terapia convencional antituberculosis con mejoría de su enfermedad (Figs. 1 y 3).

Caso 3: J. Z., 18 años, masculino, agricultor, natural y procedente de La Peña de San Luis (Sierra Falconiana, zona subhúmeda). Este paciente al examen clínico presentó una dermatosis podálica derecha, de 3 años de evolución, caracterizada por nódulos, de 0,5 a 1 cm, blandos y con fistulas donde se observó la expulsión espontánea de "granos negros", de 2 a 3 mm de diámetro. En el examen directo se observaron granos blandos, de médula clara y corteza oscura, marrón, compuestos por hifas hialinas y fuliginosas entremezcladas. El cultivo fue de crecimiento lento, con presencia de colonias color gris café, plegadas, con desarrollo veloso, característicos de *M. grisea*. El estudio histopatológico, permitió observar la presencia de un epitelio plano estratificado con hiperqueratosis compacta laminar, una hipergranulosis, una acantosis y un infiltrado inflamatorio mixto con predominio de célu-

las polimorfonucleadas en la dermis; no se logró la visualización de "granos". Confirmado el diagnóstico por estudio micológico, se inició terapia con Sulfametoxazol 800 mg más Trimetropin 160 mg, vía oral cada 12 horas y termoterapia con parafina, observándose mejoría clínica y negativización del estudio micológico a los 14 meses de tratamiento. Se desconoce evolución de éste caso en los dos últimos años (Figs. 1 y 4).

Caso 4: J.M., 65 años, quien presenta eumicotoma podal por *Pyrenochaeta romeroi nova species*, Borelli, 1959, tratado con radioterapia hace 36 años, ameritando en los últimos 5 años limpieza quirúrgica por presentar úlceras debido a compromiso del drenaje sanguíneo y linfático por fibrosis y cicatrización, sin presentar síndrome de micetoma. Al examen físico: aumento de volumen, del pie izquierdo, con deformidad y dos úlceras localizadas en maléolos, bordes definidos, fondo limpio, diámetro de 5x15 cm. El grado de deformidad e invalidez que presenta el miembro afectado actualmente no es lo referido en la historia natural de esta enfermedad tomando en cuenta el tiempo de evolución y el agente causal (Figs. 1 y 5).

DISCUSION

En el presente trabajo se han descrito 3 nuevos casos de micetoma en el Estado Falcón, con un total de 15 casos reportados desde 1959 hasta 1994 (35 años), representando solamente el 9,14% de la

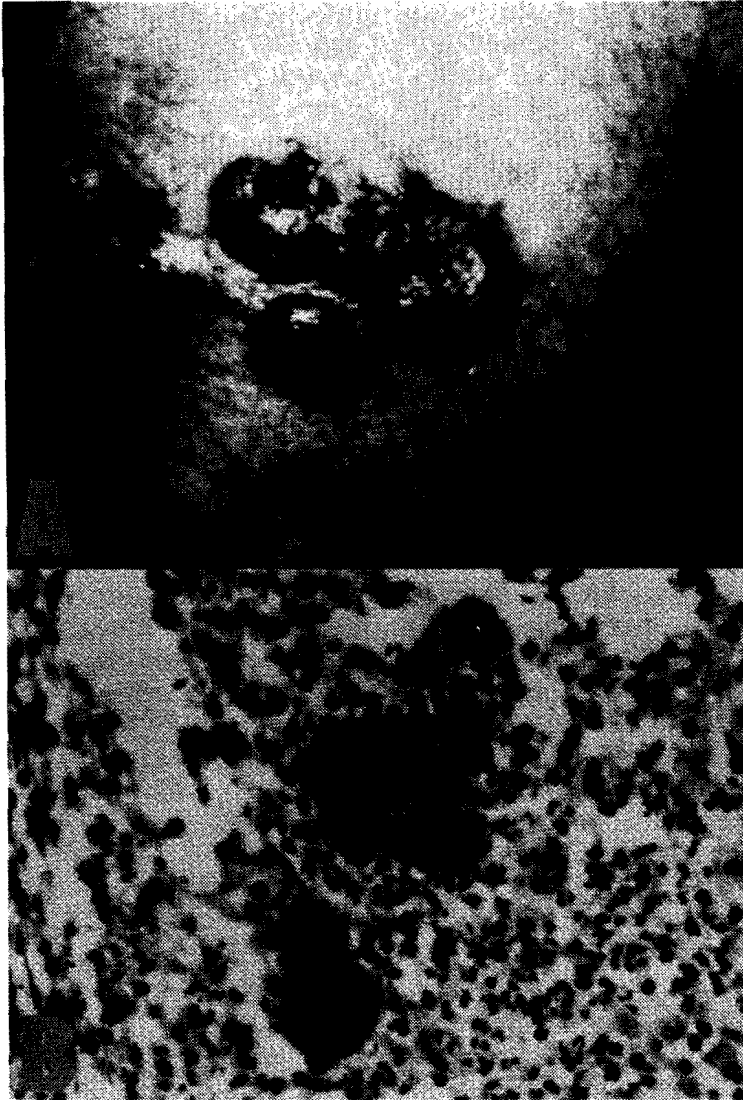


Fig. 3. A. Actinomycetoma en rodilla. B. *N. brasiliensis*. Sección histológica de granos, rodeados de linfocitos y polimorfonucleares neutrófilos (H-E, X 100).

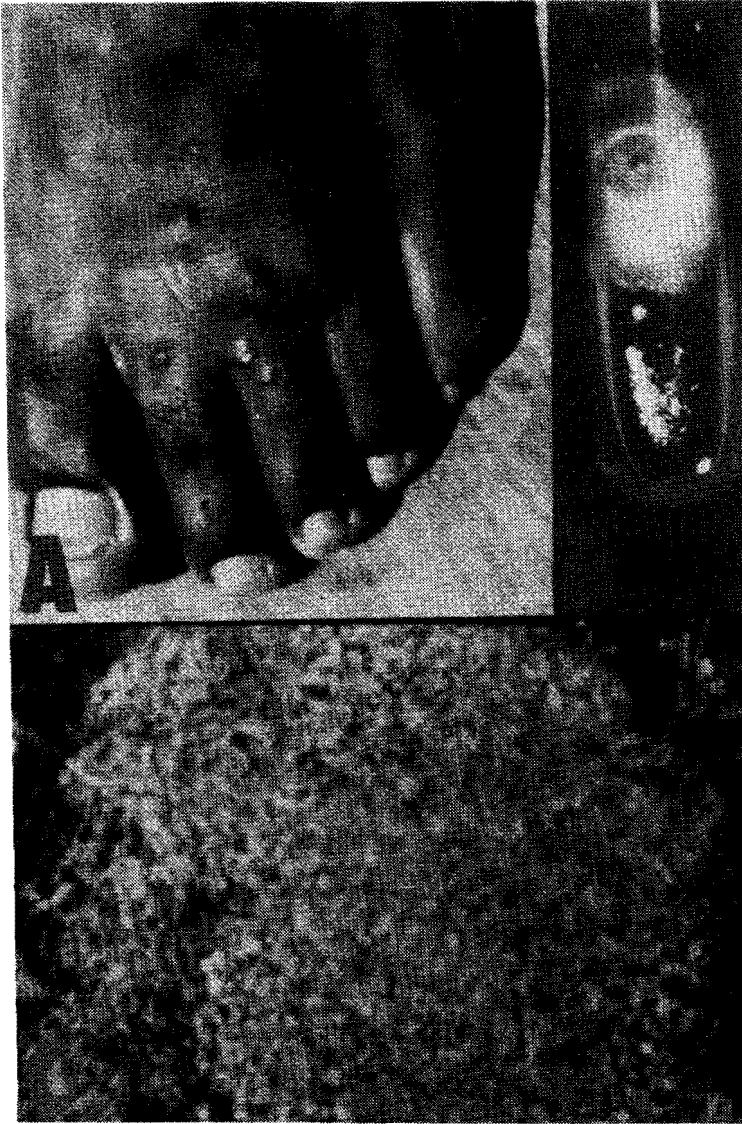


Fig. 4. A. *Eumicetoma podal*. B. *M. grisea*: cultivo en agar Sabouraud, 35 días a 25 °C y C. Grano, examen directo, X 400.

casuística nacional. El micetoma en Venezuela ocupa el tercer lugar de frecuencia entre las micosis profundas localizadas (Casuística de los grupos de Trabajo en Micología Médica, 1985-1994) y en el Estado Falcón el segundo lugar después de la cromomicosis con 341 casos descritos en los últimos 20 años (1973-1994), no reportándose casos de esporotricosis (23, Casuística Laboratorio de Micología, 1985-1994, CIB/UNEFM).

Con el presente reporte se considera a *A. madurae* y *N. brasiliensis* como los agentes de micetoma más frecuentemente aislados en el Estado Falcón, lo cual coincide con lo descrito para Venezuela y otros países Latinoamericanos (10, 20, 21). Los pacientes afectados por actinomicetoma provienen indistintamente de áreas semiáridas ó subhúmedas. En los casos de *M. grisea*, cuya distribución parece estar restringida a zonas de clima seco o muy seco (1), llama la atención que proceden de la Sierra de Falcón (Fig. 1).

En los casos reportados se mantienen los parámetros epidemiológicos señalados para el micetoma (8). Clínicamente, los signos de la tríada del micetoma permitieron hacer un diagnóstico presuntivo, confirmado por estudio microbiológico y micológico, con identificación del agente etiológico, importante para el tratamiento y pronóstico de la enfermedad. La evolución clínica de los casos de actinomicetoma fue relativamente rápida en comparación a la del eumicetoma por *M. grisea*. El estudio radiológico no evidenció

compromiso óseo en estos pacientes, lo cual podría explicarse por el tiempo de evolución corto y las especies causales, mejorando el pronóstico y evolución de la enfermedad porque cuando el micetoma invade tejido óseo difícilmente cura (5, 6).

La respuesta terapéutica a las Sulfas fue eficaz, con remisión de la enfermedad durante 2 años de seguimiento. La resistencia a la terapia como la observada en el caso 2 se ha reportado en muchos pacientes con actinomicetoma, relacionándose con diversos factores como la tardanza en establecer el diagnóstico, resistencia de los actinomicetales a las drogas utilizadas ó a una respuesta inmunológica deficiente (8, 20). En este caso no se evidenció compromiso inmunológico aparente que pudiera explicar ésta resistencia.

Los estudios inmunológicos realizados en pacientes con micetoma son contradictorios, unos señalan defecto en la inmunidad mediada por células T en pacientes afectados severamente por la enfermedad y resistentes al tratamiento, otros no demuestran disfunción de los linfocitos T. Sugiriéndose además posibles anomalías inmunológicas secundarias en pacientes con lesiones extensas. La serología es actualmente la prueba inmunológica de mayor utilidad para monitorear terapia, detectar casos de reactivación por actinomicetales y estimar la prevalencia en áreas endémicas (3, 7, 8, 11, 15).



Fig. 5. Eumycetoma podal causado por *P. romeroi nova species*, Borelli, 1959, 35 años de evolución.

En el Estado Lara, Serrano y col. iniciaron en 1994 estudios multidisciplinarios, clínicos, inmunológicos, microbiológicos y epidemiológicos cuyos objetivos son la estandarización de los antígenos específicos de las principales especies causales de actinomicetoma y eumicetoma mediante las pruebas ELISA y Western-Blot para determinar las asociaciones inmunoepidemiológicas de ésta enfermedad (20). Se considera necesario realizar estas investigaciones en los estados Falcón, Yaracuy, Miranda y Portuguesa, de donde proceden el 49% de los casos descritos, pudiendo de ésta forma establecer la real endemia del micetoma en Venezuela.

La casuística reportada (15 casos) sugiere que el micetoma debe ser una enfermedad poco frecuente en el Estado Falcón. Se confirma que un diagnóstico precoz favorece una terapia eficaz.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido parcialmente financiado por FUNDACITE FALCON, Apoyo de Centro FC-9112019.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- ALBORNOZ M.B.: Distribución geográfica de los micetomas en Venezuela. p170-177. Proc Primer Simposio Internacional de Micetomas. Barquisimeto, Venezuela. 1978.
- 2- ALBORNOZ M.B.: Casuística micosis profundas en Venezuela. Boletín Las Micosis en Venezuela 10: 3-11, 1988.
- 3- BENDL B.J., MACKEY D., AL-SAATIF, SHETH K.V., OFOLE S.N., BAILEY T.M.: Mycetoma in Saudi Arabia. J Trop Med Hyg 90:51-59, 1987.
- 4- BORELLI D.: *Pyrenochaeta romeroi* n. sp. Rev Derm Venez 1(4):325-326, 1959.
- 5- BORELLI D.: Micetoma: Generalidades. Rev Derm Mex 20(3):255-264, 1976.
- 6- BORELLI D.: Micetomas por *Streptomyces spp.* Tratamiento. Rev Fund J M Vargas 7(26): 50-51, 1983.
- 7- CALCAGNO M.: Status inmunológico del paciente con micetoma. Rev Derm Venez 27(3-4): 49-52, 1989.
- 8- HAY R.J., MAHGOUB E.S., LEON G., AL-SOGAIR S., WELSH O.: Micetoma. J Med Vet Mycol 30(1):41-49, 1992.
- 9- HEVIA Y., DEL PINO J., PEREZ R., ALVAREZ M.T., RONDON J., ALBORNOZ M.B., RONDON A.J.: Micetoma podálico por *Actinomadura madurae*. Reporte de 4 casos. Arch Hosp Varg 28(3-4): 137-142, 1986.
- 10- LOPEZ-MARTINEZ R., MENDEZ-TOVAR L., LAVALLE P., WELSH O., SAUL A., MACOTELA-RUIZ E.: Epidemiología del micetoma en México: estudio de 2105 casos. Gac Med Mex 128(4):477-481, 1992.
- 11- MAHGOUB E.S., GUMAA S.A., EL HASSAN A.M.: Immunological status of mycetoma patients. Bull Soc Pathol Exot 70:48-54, 1977.

- 12- MATTEUCCI S.D., COLMA A.: Caracterización climática del Estado Falcón. Act Cient Venez 37:63-71, 1986.
- 13- PLAL L., MATTEUCCI S.D., COLMA A.: Análisis regional de la vegetación y el ambiente del Estado Falcón: el clima. Publicaciones del Departamento de Investigación del Instituto Universitario de Tecnología Alonso Gamero, Coro. 64p, 1978.
- 14- RIPPON J.W.: Micetomas en: Tratado de Micología Médica. pp 91-132, 3a. ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1988.
- 15- SALINAS-CARMONA M., WELSH O., CASILLAS S.M.: Enzyme-linked immunosorbent assay for serological diagnosis of *Nocardia brasiliensis* and clinical correlation with mycetoma infections. J Clin Microbiol 31(11): 2901-2906, 1993.
- 16- SERRANO J.A., BEAMAN B.L., VILORIA J.E., MEJIA M.A., ZAMORAR.: Histological and ultrastructural studies of human actinomycetomas. In: Szabo G., Biro S., Goodfellow M., eds. International Symposium on Actinomycetes Biology. 6; Debrecen Hungary. Proc Part B, p647-662, 1985.
- 17- SERRANO J.A.: El actinomycetoma en Venezuela. Boletín Las Micosis en Venezuela 8: 12-17, 1987.
- 18- SERRANO J.A., MEJIA M.: El eumycetoma en el Estado Lara. Boletín Las Micosis en Venezuela 3: 29-38, 1987.
- 19- SERRANO J.A., BEAMAN B., MEJIA M.A., VILORIA J.E., ZAMORA R.: Histological and microbiological aspects of actinomycetoma cases in Venezuela. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 30(4): 297-304, 1988.
- 20- SERRANO J.A., MONTERO-NOVOA D., MEJIA M.A., GARCIA E.: Micetoma in Venezuela. Series of cases in the state of Lara (1976-1994). Multidisciplinary family-case comparison epidemiologic study (1994-1996). p77 Proc IX International Symposium on Biology of Actinomycetes (ISBA'94). Moscow, Russia. 1994.
- 21- WANKE N., WANKE B., CAIUBY M.J., TOWERSEY L., LONDERO A.T., DIAS M.F., SIQUEIRA S.P.: Micetoma por *Actinomyces madurae*. Relato de dois casos. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 34(4):367-372, 1992.
- 22- YEGRES F., RICHARD-YEGRES N., ROMERO J., ACOSTA A.: *Natrassia mangifera-Hendersorula toruloidea* agente causal de un micetoma en la zona semiárida. Boletín Las Micosis en Venezuela 19: 25-26, 1991.
- 23- YEGRES F., RICHARD-YEGRES N., PEREZ-BLANCO M., HERNANDEZ R., ZEPPENFELDT F.G.: Cromomicosis: 322 casos registrados entre 1973/1993 en Falcón. Acta Cient Venez 44(1): 243, 1993.

En el Estado Lara, Serrano y col. iniciaron en 1994 estudios multidisciplinares, clínicos, inmunológicos, microbiológicos y epidemiológicos cuyos objetivos son la estandarización de los antígenos específicos de las principales especies causales de actinomicetoma y eumicetoma mediante las pruebas ELISA y Western-Blot para determinar las asociaciones inmunoepidemiológicas de ésta enfermedad (20). Se considera necesario realizar estas investigaciones en los estados Falcón, Yaracuy, Miranda y Portuguesa, de donde proceden el 49% de los casos descritos, pudiendo de ésta forma establecer la real endemia del micetoma en Venezuela.

La casuística reportada (15 casos) sugiere que el micetoma debe ser una enfermedad poco frecuente en el Estado Falcón. Se confirma que un diagnóstico precoz favorece una terapia eficaz.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido parcialmente financiado por FUNDACITE FALCON, Apoyo de Centro FC-9112019.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- ALBORNOZ M.B.: Distribución geográfica de los micetomas en Venezuela. p170-177. Proc Primer Simposio Internacional de Micetomas. Barquisimeto, Venezuela. 1978.
- 2- ALBORNOZ M.B.: Casuística micosis profundas en Venezuela. Boletín Las Micosis en Venezuela 10: 3-11, 1988.
- 3- BENDL B.J., MACKEY D., AL-SAAITIF., SHETH K.V., OFOLE S.N., BAILEY T.M.: Mycetoma in Saudi Arabia. J Trop Med Hyg 90:51-59, 1987.
- 4- BORELLI D.: *Pyrenochaeta romeroi* n. sp. Rev Derm Venez 1(4):325-326, 1959.
- 5- BORELLI D.: Micetoma: Generalidades. Rev Derm Mex 20(3):255-264, 1976.
- 6- BORELLI D.: Micetomas por *Streptomyces spp.*. Tratamiento. Rev Fund J M Vargas 7(26): 50-51, 1983.
- 7- CALCAGNO M.: Status inmunológico del paciente con micetoma. Rev Derm Venez 27(3-4): 49-52, 1989.
- 8- HAY R.J., MAHGOUB E.S., LEON G., AL-SOGAIR S., WELSH O.: Micetoma. J Med Vet Mycol 30(1):41-49, 1992.
- 9- HEVIA Y., DEL PINO J., PEREZ R., ALVAREZ M.T., RONDON J., ALBORNOZ M.B., RONDON A.J.: Micetoma podálico por *Actinomadura madurae*. Reporte de 4 casos. Arch Hosp Varg 28(3-4): 137-142, 1986.
- 10- LOPEZ-MARTINEZ R., MENDEZ-TOVAR L., LAVALLE P., WELSH O., SAUL A., MACOTELA-RUIZ E.: Epidemiología del micetoma en México: estudio de 2105 casos. Gac Med Mex 128(4):477-481, 1992.
- 11- MAHGOUB E.S., GUMAA S.A., EL HASSAN A.M.: Immunological status of mycetoma patients. Bull Soc Pathol Exot 70:48-54, 1977.

- 12- MATTEUCCI S.D., COLMA A.: Caracterización climática del Estado Falcón. Act Cient Venez 37:63-71, 1986.
- 13- PLAL., MATTEUCCI S.D., COLMA A.: Análisis regional de la vegetación y el ambiente del Estado Falcón: el clima. Publicaciones del Departamento de Investigación del Instituto Universitario de Tecnología Alonso Gamero, Coro. 64p, 1978.
- 14- RIPPON J.W.: Micetomas en: Tratado de Micología Médica. pp 91-132, 3a. ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1988.
- 15- SALINAS-CARMONA M., WELSH O., CASILLAS S.M.: Enzyme-linked immunosorbent assay for serological diagnosis of *Nocardia brasiliensis* and clinical correlation with mycetoma infections. J Clin Microbiol 31(11): 2901-2906, 1993.
- 16- SERRANO J.A., BEAMAN B.L., VILORIA J.E., MEJIA M.A., ZAMORAR.: Histological and ultrastructural studies of human actinomycetomas. In: Szabo G., Biro S., Goodfellow M., eds. International Symposium on Actinomycetes Biology. 6; Debrecen Hungary. Proc Part B, p647-662, 1985.
- 17- SERRANO J.A.: El actinomicetoma en Venezuela. Boletín Las Micosis en Venezuela 8: 12-17, 1987.
- 18- SERRANO J.A., MEJIA M.: El eumicotoma en el Estado Lara. Boletín Las Micosis en Venezuela 3: 29-38, 1987.
- 19- SERRANO J.A., BEAMAN B., MEJIA M.A., VILORIA J.E., ZAMORA R.: Histological and microbiological aspects of actinomycetoma cases in Venezuela. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 30(4): 297-304, 1988.
- 20- SERRANO J.A., MONTERO-NOVOA D., MEJIA M.A., GARCIA E.: Micetoma in Venezuela. Series of cases in the state of Lara (1976-1994). Multidisciplinary family-case comparison epidemiologic study (1994-1996). p77 Proc IX International Symposium on Biology of Actinomycetes (ISBA'94). Moscow, Russia. 1994.
- 21- WANKE N., WANKE B., CAIUBY M.J., TOWERSEY L., LONDERO A.T., DIAS M.F., SIQUEIRA S.P.: Micetoma por *Actinomadura madurae*. Relato de dois casos. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 34(4):367-372, 1992.
- 22- YEGRES F., RICHARD-YEGRES N., ROMERO J., ACOSTA A.: *Nattractasia mangifera-Hendersorula toruloidea* agente causal de un micetoma en la zona semiárida. Boletín Las Micosis en Venezuela 19: 25-26, 1991.
- 23- YEGRES F., RICHARD-YEGRES N., PEREZ-BLANCO M., HERNANDEZ R., ZEPPENFELDT F.G.: Cromomicosis: 322 casos registrados entre 1973/1993 en Falcón. Acta Cient Venez 44(1): 243, 1993.