

Granuloma nasal zigomicótico.

Informe del primer caso que se diagnostica en nuestro país

Por el Dr. ARSENIO A. ALVAREZ^(*)

Alvarez, A. *Granuloma Nasal Zigomicótico. Informe del primer caso que se diagnostica en nuestro país.* Rev. Cub. Pediat. 43: 2, 1971.

Informamos el primer caso de granuloma nasal zigomicótico que se diagnostica en nuestro país. El caso se trató de un lactante de 10 meses de edad quien adquirió la enfermedad en el periodo de convalecencia de una rubéola. En su primera fase la evolución fue tórpida, al extremo de que el proceso llegó a desfigurar la cara del niño, planteándose la posibilidad de que se tratase de un granuloma maligno mediofacial, ante la imposibilidad de aislar el agente etiológico en los cultivos micológicos. Se pudo establecer el diagnóstico mediante coloraciones especiales realizadas a una segunda biopsia, donde se encontraron hifas septadas y el fenómeno de Splendore Hoeppli. El agente etiológico posiblemente se trataba del *Basidiobolus meristosporus*. La evolución final fue exitosa con la curación del proceso mediante tratamiento con Anfotericin B.

La granulomatosis nasal micótica constituye un capítulo no muy frecuente en la patología nasal y en virtud de ello no se tiene en cuenta a la hora de valorar la etiología de aquellos procesos morbosos nasales de características bizarras y no del todo definidas. Quizás, el mejor ejemplo de lo que expresamos lo constituye el caso del que damos conocimiento en el presente artículo.

Bajo el nombre de "Granulomatosis nasal micótica" se conoce el cuadro clínico cuya característica más sobresaliente es la presencia de un tejido de granulación en la mucosa nasal que ha

sido originado por un hongo. Entre las micopatías capaces de presentar esta alteración tisular, se encuentran: rinosporidiosis, blastomicosis suramericana, histoplasmosis, esporotricosis, actinomicosis (producida por una bacteria y no por un hongo) y la zigomicosis. Cada una de estas micosis puede tener un cuadro clínico peculiar; sin embargo, hay un común denominador que puede caracterizarlos: la lesión productiva granulomatosa en la mucosa nasal.

La zigomicosis, que constituye el caso en cuestión, engloba un grupo de afecciones agudas o crónicas, a veces mortales, de diversos tejidos del organismo producidas por hongos pertenecientes a la clase zigomicetes. Los conceptos

(*) Residente del primer año de Otorrinolaringología Hospital Provincial Infantil "William Soler", Habana, Cuba.

han ido variando; así, antiguamente, la enfermedad que hoy nos ocupa era denominada mucormicosis porque sólo se consideraban patógeno para el hombre los hongos pertenecientes al orden *Mucorales*. Posteriormente, con el descubrimiento de afecciones subcutáneas provocada por Entomophtorales (ver clasificación), la enfermedad se llamó ficomicosis. Con los adelantos taxonómicos se suprimió la clase *Ficomicetos* (hongos de micelio continuo) y quedaron los zigomicetos como clase y por ende la enfermedad se designa con el nombre de "zigomicosis".

Historia

En 1876, *Fürbringer* informó un caso de zigomicosis pulmonar. *Lichteim*, en 1884, demuestra la patogenicidad de la *Absidia corimbifera* en el conejo. *Paltauf* publica en 1885 un caso de invasión del sistema nervioso central por *Mucor*. Desde entonces se han informado alrededor de 50 casos de la variedad craneofacial, de los cuales solamente 11, incluyendo el nuestro, han sobrevivido (cuadro I).

Epidemiología

La zigomicosis no es muy frecuente, pero los hongos productores están ampliamente distribuidos en el orbe (Américas del Norte, Central y del Sur; Europa, Asia, Africa y Australia), encontrándose, generalmente, en el polvo, tejidos vegetales y animales, así como parásitos de anfibios, reptiles e insectos. La enfermedad no distingue raza ni edad, aunque es más frecuente en el sexo masculino. La infección se instaura en los individuos cuyas defensas orgánicas se encuentran debilitadas por múltiples situaciones, tales como diabetes mellitus, leucosis, malnutrición;

igualmente actúan como factores predisponentes, la corticoterapia y la anti-bioterapia prolongadas. En los sitios donde suelen encontrarse estos hongos, se produce la esporulación y las esporas, u otra porción del hongo; pueden infectar la piel o ser inhalados, estableciéndose la infección en las vías respiratorias (fosas nasales y senos accesorios, bronquios y pulmones) o ser deglutidas e infectar el tracto digestivo. La diseminación puede efectuarse por extensión directa y por vía hematógena-linfática, siendo muy peligrosa la propagación al sistema nervioso central u otros órganos.

Etiología y clasificación

Los géneros patógenos son: *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia* y *Basidiobolus*, hasta ahora.

CUADRO I

ZIGOMICOSIS CRANEOFACIAL

(Reporte de los casos que han logrado sobrevivir)

1. Harris	E.U.A.
2. Baker	E.U.A.
3. Mc Call	E.U.A.
4. Hoagland	E.U.A.
5. Hoagland	E.U.A.
6. Bank	Inglaterra
7. Burrow	E.U.A.
8. Landau	E.U.A.
9. Prockop y Silva-Hutner	E.U.A.
10. Bentwich et al.	Israel
11. Presente informe	Cuba

2. *Craniofacial:*

- Nasosinusal (rinosinusitis).
- Bucal (tumefacción, microabscesos, úlceras, etc., en la mucosa).
- Ocular (celulitis orbitaria, oftalmoplejía, ptosis palpebral).
- Sistema nervioso (parálisis de uno o varios pares craneales; meningoencefalitis, absceso encefálico).

3. *Torácica:*

- Pulmonar (bronquitis, neumonía, signos y síntomas de trombosis e infartos pulmonares).
- Cardíaca (infarto del miocardio por lesiones en vasos coronarios).

4. *Abdominopelvicana:*

- Gastrointestinal (peritonitis, hemorragia intestinal, heces sanguinolentas, diarreas, hematemesis, ictericia).
- Génitourinaria (dolor en flancos, disuria, hematuria, albuminuria).

DIAGNOSTICO

La zigomicosis es tan proteiforme que no le confiere un matiz *sui generis* a la mayoría de sus formas clínicas, lo que dificulta su diagnóstico a tiempo, efectuándose el mismo, en un porcentaje alto de los casos, en la necropsia. Por ende, esta afección debe sospecharse e irse a buscar verificando el diagnóstico por el aislamiento del agente mediante cultivos y la observación, en los cortes histológicos, de las características hifas grandes, ramificadas con o sin tabique.

Patocronia

Si el caso no se diagnostica a tiempo, la enfermedad puede evolucionar a la diseminación del proceso con resultados casi siempre fatales. Si sucede lo contrario, puede instaurarse una terapéutica apropiada que, unida a la atención pertinente de los factores predis-

ponentes, determina una evolución favorable.

TRATAMIENTO

No hay un tratamiento específico. Se informan casos donde se ha logrado una regresión de la enfermedad mediante el control de la situación patológica de base —por ejemplo, diabetes—; en otros (variedad cutánea), la regresión se ha producido espontáneamente, pero a largo plazo (meses o años). Se han usado los yoduros (de potasio o de sodio) localmente y por vía bucal en soluciones saturadas. Recientemente se han usado experimentalmente —en animales a los que se les ha inducido la infección— varios antibióticos antifúngicos tales como el Anfotericin B, la Cicloheximida y el X-5079 C en una forma satisfactoria. Hay notificado casos de curación con el primero de estos agentes, aunque también hay otros donde el Anfotericin B no ha logrado evitar la evolución mortal. Se necesita, pues, mayor tiempo y experiencia para establecer el tratamiento definitivo. El tratamiento quirúrgico puede realizarse cuando la lesión está localizada de manera tal que se posibilite la exéresis del tejido afecto: lobectomía pulmonar, nefrectomía, gastrectomía, etc. En estos casos, es necesario asociar el Anfotericin B como cobertor.

PRONOSTICO

Hasta hace aproximadamente quince años, el pronóstico era sombrío, lógicamente porque no se establecía el diagnóstico a tiempo y el paciente fallecía víctima de la propagación del proceso a órganos vitales, sobre todo al encéfalo. El mejor conocimiento que se va adquiriendo sobre zigomicosis, unido a los progresos de la terapéutica antifúngica y de los métodos de diagnóstico en dicha afección, han mejorado el pronóstico.

Caso informado

Historia Clínica No. 220013. Lactante de 10 meses de edad, de la raza blanca, que ingresa en el Servicio de O. R. L. de nuestro hospital el 6-VIII-70 por presentar aumento de volumen de la fosa nasal derecha que apareció posteriormente a una rubéola. El examen físico O.R.L. demostró en la rinoscopia anterior, la presencia de un tejido de granulación grisáceo que ocupaba toda la fosa nasal señalada cubriendo y desfigurando la superficie del cornete inferior; dicho tejido sangraba al tacto con un estilete y su tamaño era de tal magnitud que imposibilitaba ver el interior de la fosa nasal referida, rechazando el septum hacia el lado opuesto y deformado ligeramente la pirámide nasal. La piel de la fosa nasal afecta presentaba una coloración rojo-violácea circunscrita hacia la raíz de la pirámide. La rinoorrea por la fosa nasal enferma era mucosa y no muy abundante. La obstrucción nasal unilateral era evidente. En el momento del ingreso la temperatura era de 37 grados C.

Antecedentes patológicos personales. Rubéola dos semanas antes que los padres notaran el proceso morbo nasal.

Evolución antes del diagnóstico exacto. (6-VIII-70 a 30-IX-70). A su ingreso, aún no teníamos un diagnóstico definido y conjeturamos, a priori, que podía tratarse de un proceso infeccioso cuya etiología precisaríamos posteriormente. Así, pues, se instauró tratamiento con antibióticos por vía parenteral y gotas nasales antisépticas. Con el decursar de los días, lejos de mejorar la fosa nasal derecha aumentaba de volumen al igual que la coloración rojo-violácea de la piel. Comenzaría aquí, un largo peregrinar por el mundo de los antibióticos sin que el proceso experimentase remisión. Se drenó lo que parecía un absceso del tejido de granulación, pero fue ínfima la cantidad de pus que se extrajo y el tamaño del proceso no disminuyó en lo absoluto. Se tomaron muestras para biopsia y se realizó estudio bacteriológico y citológico del pus. El resultado de la primera fue: INFLAMACION CRONICA GRANULOMATOSA INESPECIFICA, COLORACIONES DE ZIEHL-NEESEN, P.A.S. y PLATA-METENAMINA: NEGATIVAS. El estudio bacteriológico arrojó la presencia de un estafilococo hemolítico coagulasa positivo. Al mes y medio de evolución, el proceso ya ha-

bía invadido los tegumentos de la hemicara derecha (fundamentalmente las regiones geniana y orbitarias ipsolaterales) con una ulceración saniosa en la piel, comenzando a extenderse hacia la cavidad bucal. La fiebre de 38 y 38.5 grados C se mantuvo diariamente, remitiendo solamente con antipiréticos. La rinoorrea se hizo purulenta, posteriormente serosa hasta desaparecer totalmente. El estado general se mantuvo conservado. Los hemogramas mantenían una anemia de 8.6 gramos de hemoglobina y 28 de hematocrito, en el leucograma resaltaba la eosinofilia que llegó a ser hasta de un 12%. La eritrosedimentación fue aumentando progresivamente y de 85 mm, llegó a ser 135 mm. La glicemia, urea, serología, orina y heces fecales no tenían alteraciones. En los exudados nasales el inicio se aisló un estafilococo hemolítico coagulasa positivo. En los exudados evolutivos, en algunos se aisló el mismo germen hasta que los últimos se negativizaron. Igualmente resultaron negativos los hemocultivos y el medulocultivo. El medulograma informó: No diagnóstico compatible con proceso infeccioso; la eosinofilia puede estar en relación con algún medicamento utilizado y/o parasitismo intestinal; déficit de hierro. La radiografía de senos perinasales informó: fosa nasal derecha ocupada por tumoración con densidad de partes blandas y desviación del septum nasal. La electroforesis de proteínas plasmáticas dio como resultado: notable disminución de albúmina y notable aumento de α_2 globulina.

Discusión diagnóstica

La evolución tórpida que iba desarrollando vertiginosamente el proceso y lo infructífero de la terapéutica antibacteriana, nos hizo reconsiderar el caso a la luz de los resultados de algunas de las investigaciones tales como la biopsia. De esta forma, planteamos los siguientes síndromes:

1. Síndrome obstructivo nasal unilateral.
2. Síndrome tumoral de fosa nasal.
3. Síndrome febril.

De acuerdo con los cánones clásicos que rigen una discusión clínica, fuimos

unicistas e interrelacionamos todos los síndromes para llegar a un diagnóstico discutiendo el primero de éstos. Una vez descartados los procesos menos frecuentes que podían explicar el mismo, se llegó a la conclusión de que dicho síndrome estaba originado por un proceso granulomatoso de la pared externa de la fosa nasal derecha, es decir, una granulomatosis nasal, lo que llevaba implícito el diagnóstico diferencial de todas las entidades, frecuentes y no frecuentes, que podían determinar dicha reacción tisular. Así, fueron descartadas la miasis tuberculosis, hús, rinoscleroma, leishmaniasis neoplasias, quedándonos solamente dos entidades: una granulomatosis micótica o un granuloma letal de la línea media.

Las micosis fueron descartándose, no tanto clínicamente como por los resultados de los estudios micológicos y de las coloraciones especiales realizadas a los cortes histológicos, todos negativos. De manera que, por exclusión, sólo nos quedaba la posibilidad de que se tratase de un granuloma letal (granuloma maligno mediofacial de Stewart). Sin embargo, el hecho de que el estado general se mantuviese conservado y por otra parte los estudios radiológicos de fosas nasales no revelaban la existencia de destrucción ósea —atributo obligado de esta entidad mortal—, hicimos hincapié en el hallazgo de hongos, por lo que se hicieron nuevos cultivos y nuevas coloraciones a los cortes histológicos de una segunda biopsia. Los resultados de éstas fueron positivas a la vez que sorprendentes, ya que revelaron la presencia de hifas de hongos rodeadas del fenómeno de "Splendore Hoeppli" característico de algunas zigomicosis, pudiendo ser el agente causal un hongo de este grupo denominado *Basidiobolus marisporus*. De inmediato, se comenzó tratamiento antifúngico con Anfotericin B.

Evolución después del diagnóstico micológico

Al quinto día de tratamiento con el mencionado medicamento, ya se había experimentado una mejoría de tal forma que disminuyó de volumen el proceso nasofacial, así como desaparecieron unos pequeños microabscesos existentes en la mucosa gingivolabial y hubo una reducción de la coloración rojiza que tenía la piel de las regiones afectas. A los quince días de tratamiento, notamos que la evolución satisfactoria se detuvo y se iniciaba una peligrosa diseminación de la inflamación hacia tejidos orbitario y frontales. Una semana después el proceso seguía igual, a despecho de haberse elevado la dosis de Anfotericin B, a la que le correspondía según la superficie corporal. Se planteó entonces la posibilidad de una sobreinfección bacteriana que mantuviera el proceso en vías de empeoramiento, por lo que se realizaron exudados nasal y conjuntival, de los que se aislaron un estafilococo hemolítico coagulasa positivo y una *Klebsiella*, instaurándose tratamiento con quemicecina —amén del Anfotericin B— durante nueve días, en los que fue disminuyendo progresivamente el edema palpebral hasta desaparecer.

La fiebre remitió a los treinta días de tratamiento con Anfotericin B, no constatándose hipertermia en lo sucesivo.

La anemia fue mejorada —aunque no curada— por las transfusiones de sangre; la eosinofilia desapareció para reaparecer en los dos últimos hemogramas. La eritrosedimentación llegó —al inicio de este período— hasta 150 mm, para comenzar a disminuir paulatinamente: 139, 90, 77, 30. En algunos exámenes de orina que se realizaron periódicamente, ya que el Anfotericin B es nefrotóxico, se detectó albuminuria, cilinduria, leucocituria, que unido a

una creatina de 3.9 mg %, vómitos y fiebre consecutiva a la avencloisis con Anfotericin B, hicieron que suspendiéramos el medicamento durante varios días. Estas manifestaciones de intolerancia sobrevinieron paulatinamente a la tercera semana y desaparecieron varios días después de la suspensión del medicamento, con la normalización de los análisis alterados. La calcemia siempre fue normal. En la última radiografía de senos perinasales se apreciaba una desaparición total del aumento de volumen de partes blandas de la cara y una casi completa disminución de la opacidad de la fosa nasal derecha.

Tratamiento empleado

Antes del diagnóstico, puede resumirse que en esta etapa se usaron varios antibióticos y sólo se logró la eliminación del estafilococo hemolítico coagulasa positivo y la desaparición de la rinorrea purulenta. Después del diagnóstico se usó Anfotericin B a la dosis de 30 mg por metro cuadrado de superficie corporal por día. Se administró por vía endovenosa diluido en una solución acuosa de dextrosa al 5%, empezándose por una dosis inferior a la que le correspondía aumentándose gradualmente. Durante los 64 días que duró el tratamiento se le administraron un total de 705 mg. El medicamento no se administró durante nueve días, unas veces por toxicidad, otras veces por traumatismo de las venas con reiteradas venocloisis.

COMENTARIO

Frente a todo proceso granulomatoso nasal, hay que pensar en la posibilidad de una micosis y, entre éstas, si bien rara, una zigomicosis. En nuestro caso,



Fig. 1

Foto que muestra nuestro caso de granuloma nasal zigomicótico a los 45 días de evolución.

el único factor predisponente que hubo fue la convalecencia de una enfermedad exantemática (rubéola). No pudimos aislar el agente etiológico, a pesar de los múltiples esfuerzos realizados en este sentido; el diagnóstico fue histológico, usando coloraciones P.A.S. y Plata-Metenamina, observándose hifas cortadas transversalmente que aparecen vacías y rodeadas del fenómeno de Splendor Hoeppli. Consideramos que el agente etiológico pertenecía al género *Basidiobolus* y no a los géneros *Rhizopus*, *Mucor* o *Absidia*, porque nos basamos en la respuesta tisular con el fenómeno señalado e inflamación circundante que caracteriza a aquél y no a éstos. Dentro del género *Basidiobolus*,



Fig. 2

Foto que muestra un caso de granuloma letal de la línea media (granuloma maligno mediofacial de Von Wegener y Stewart). (Tomada de Bull. Soc. Méd. D'Afrique Noire)

creemos que se trate de la especie *B. meristosporus*, porque todas las cepas estudiadas tienen zigosporos lisos y son termotolerantes en contraposición con el *B. ranarum*, que tiene zigosporo ondulado y no son termotolerantes, así como con el *B. haptosporus*, que tiene zigosporo liso pero no es termotolerante. El *Basidiobolus*, hasta el momento sólo había producido lesiones en piel (subcutánea) y no lesiones profundas, por ejemplo, nasorbitarias, como nuestro caso, que constituye el primero informado en la literatura mundial. Esto plantea una interrogante: o es que el género *Basidiobolus* también es capaz de producir lesiones profundas, o es que el fenómeno de Splendor Hoeppli

no es característico de dicho organismo, sino de cualquier otra zigomicosis. Sólo la identificación del germen podía aclararnos esta cuestión, por lo que en lo sucesivo, frente a casos como el que hoy nos ocupa, es menester realizar indagaciones más precisas y acuciosas en este aspecto. El Anfotericín B fue usado satisfactoriamente en este caso; debemos señalar que, en nuestra opinión, también jugaron un papel importante la inmunoterapia (gammaglobulina) y la hemoterapia (pequeñas transfusiones de sangre total y plasma) que también se usaron como terapéutica auxiliar.



Fig. 3

Vista en posición lateral de nuestro caso. Nótese la magnitud de la desfiguración.

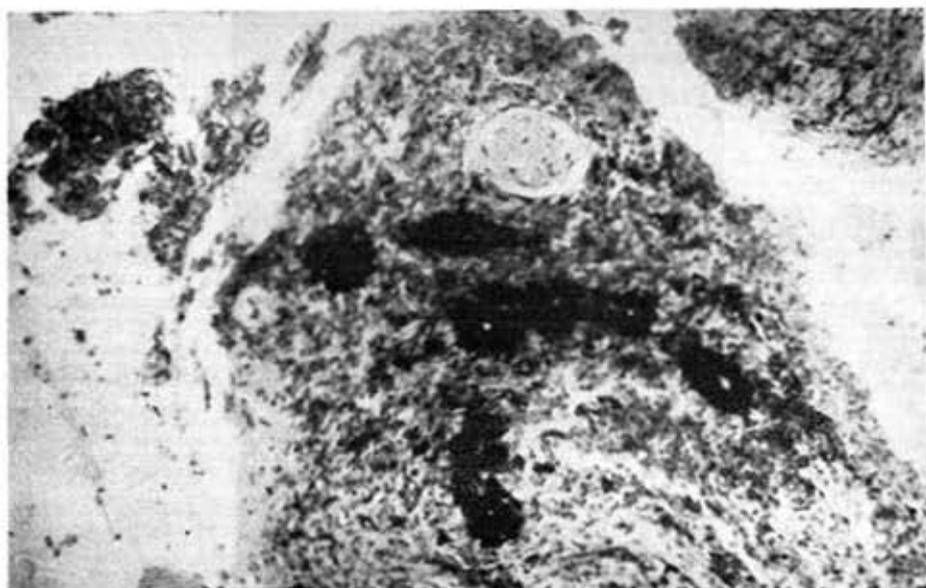


Fig. 4

Foto a mediano aumento de un corte histológico hecho a la biopsia del tejido de granulación de la fosa nasal del paciente, que muestra un tejido inflamatorio crónico de granulación con infiltrado leucocitario de tipo mixto y en su centro una sustancia muy oscura que adopta una disposición determinada conocida como fenómeno de "Splendore Hoeppli", constituido por un material necrótico de aspecto muy acidófilo, alrededor de pequeños espacios claros redondos que corresponden a secciones transversales de las hifas del hongo Basidiobolus. (Coloración de Plata-Metenamina).

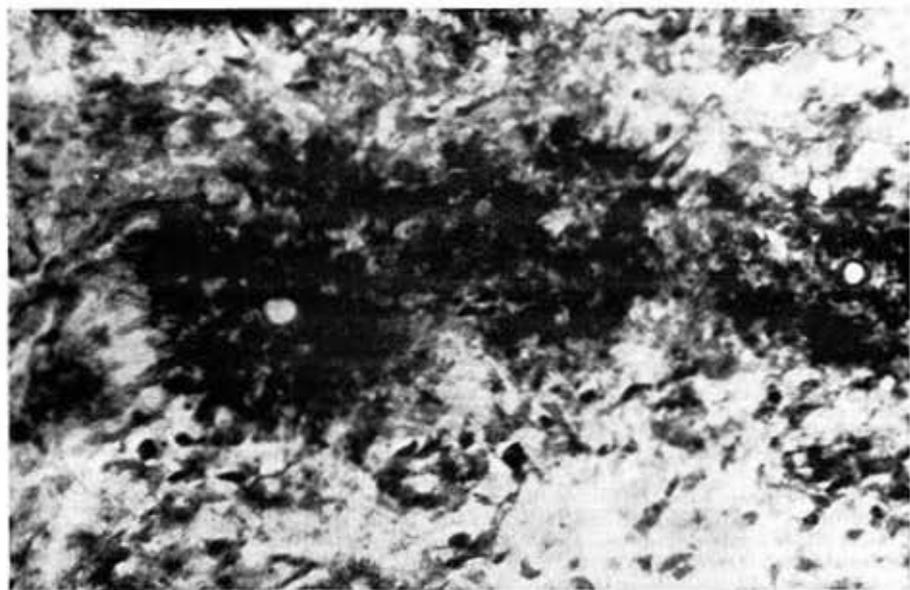


Fig. 5

Foto que muestra una vista a mayor aumento de la Fig. donde pueden observarse con más detalles las características de la lesión descrita en el pie de la misma.



Fig. 6

Foto que muestra el caso en el momento en que fue dado de alta de nuestro servicio hospitalario, ya curado.

SUMMARY

Alvarez Arsenio, A. *Zigomycotic nasal granuloma*, Rev. Cub. Pediat. 43: 2, 1971.

The first case of zigomycotic nasal granuloma diagnosed in our country is reported. The case was treated in a 10 months old infant who acquired the disease in his convalescence period of a rubella. In its first phase the evolution was so torpid that the process reached to deform the face of the infant, establishing the possibility of a facial midline malignant granuloma, at the impossibility to isolate the etiological agent in the mycological cultures. The diagnosis could be established through special stainings made to a second biopsy, where septal hyphae and the Splendore Hoeppli phenomenon were found. The etiologic agent possibly is the *Basidiobolus meristosporus*. The final evolution was successful with the curation of the process through a treatment with Amphotericin B.

RESUME

Alvarez Arsenio, A. *Granulome nasale zigomycotique*, Rev. Cub. Pediat. 43: 2, 1971.

Nous reportons le premier cas d'un granulome nasale zigomycotique qui est diagnostiqué dans notre pays. Le cas a été un nourrisson âgé 10 mois qui a acquis la maladie dans la période de convalescence d'une rubéole. Dans sa première phase l'évolution a été si torpide, que le processus arrivait à défigurer la face de l'enfant, en posant la possibilité d'un granulome maligne mediofaciale, devant l'impossibilité d'isoler l'agent étiologique dans les cultures micologiques. On a été possible d'établir le diagnostic moyennant des colorations spéciales réalisées dans une deuxième biopsie, où a trouvé des hyphes septées et le phénomène de Splendore Hoeppli. L'agent étiologique possible c'était le *Basidiobolus meristosporus*. L'évolution finale eu du succès avec la guérison du processus moyennant un traitement avec amphotericine B.

РЕЗЬМЕ

Алварез А. Носовая зигомикотическая гранулёма. Сообщение первого случая, диагностируемого в нашей стране. *Rev. Cub. Ped.* 43: 2, 1971.

Сообщается о первом случае носовой зигомикотической гранулёмы, диагностируемой в нашей стране. Случае принадлежало грудному ребёнку в возрасте 10 месяцев, к-рый приобрёл заболевание за период выздоровления одной кори. В её первой фазе, эволюция была онемелой и процес стал деформацией лица ребёнка и оставался возможность, что была бы злокачественная средно-лицевая гранулёма перед невозможностью изоляции этиологического агента в микологических культурах. Было можно устанавливать диагноз посредством специальных окраски, произведенных к второй биопсии, в к-рой находили лепестковидную гифу и явление *Splendore Hoeppli*. Этиологический агент был *Basidiobolus meristosporus*. Окончательная эволюция была успехом с лечением процесса посредством лечения с Амфотерицином В.

ADDENDUM: Queremos dejar constancia de nuestro eterno agradecimiento al Dr. Ramón Vidal, profesor de Micología Médica en la Escuela de Medicina de la Universidad de La Habana, por su valiosa colaboración no sólo en la corroboración de la identidad del agente etiológico, sino también por sus oportunos consejos en algunos momentos de la evolución del caso, después que teníamos el diagnóstico exacto, así como por la facilitación de parte del material bibliográfico utilizado en la confección de este artículo. También expresamos nuestra gratitud a los departamentos de fotografía de los hospitales "William Soler" y "Enrique Cabrera", por facilitarnos la realización de fotos y diapositivas sobre el caso.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—*Berk, M. et al.*: Rhinomucormycosis. Report of a case diagnosed by clinical signs. *J.A.M.A.* 177: 511-13, Aug. 19, 1961.
- 2.—*Burrow, G. N. et al.*: Successful Treatment of Cerebral Mucormycosis with Amphoterin B. *J.A.M.A.* 183: 370-72, 1963.
- 3.—*Dwyer, G. K. et al.*: Rhinomucormycosis Resulting in Fatal Cerebral Mucormycosis. *A.M.A. of Otolaryngology*, 67: 619-23, May 1958.
- 4.—*Earl, W. Ah Moo*: Lethal Midline Granuloma of the face. *Oral Surg.* 23: 578-79, May 1967.
- 5.—*Harris, J.*: Mucormycosis, Report of a case. *Pediatrics*, 16: 857-867, 1965.
- 6.—*Landau, J. M. and Newcomer, U. D.*: Acute cerebral Phycomycosis. *The Journal of Pediatrics*, 363-381, 1962.
- 7.—*Marone et al.*: Granulomatosis Nasal. En Alonso, J. M. Tratado de Otorrinolaringología y Broncoesofagología. 2da. ed. 2: 1391-1439. Paz Montalvo, Madrid, 1961.
- 8.—*Smith, H. W. and Yamagisawa, E.*: Rhinomucormycosis: Report of a fatal case. *The New England Journal of Medicine*: 260: 1007-15, 1959.

- 9.—*Symmers, W. S. C.*: Mucormicotic Granuloma possibly due to *Basidiobolus ranarum*. *Brit. Med. J.* 1: 1331, 5182, April 30, 1960.
- 10.—*Taylor, R. et al.*: Mucormycosis of the oral mucosa. *Arch. Derm.* 89: 419-25, Mar. 64.
- 11.—*Utz, J. P.*: The mycosis. En: Cecil-Loeb. *Textbook of Medicine* 12 ed. pp 311-12, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1967.
- 12.—*Vaillant et al.*: Granulome Malin de la Face. *Bull. Soc. Méd. D'Afrique Noire.* 11: 302-7, 1966.
- 13.—*Zinsser, H.*: *Bacteriologia*. 2da. ed. pp. 987-88. Editorial Hispano Americana, México, 1960.