

Localizaciones infrecuentes de *tineas* en la edad pediátrica

PATRICIA PATIÑO*, ANA MARIA PULIDO**, ELSY CAVALLERA***

Resumen:

Las dermatofitosis o *tineas* son aquellas infecciones fúngicas superficiales, que inducen respuesta inflamatoria. Están causadas por los dermatofitos, conocidos como un grupo de hongos, que tienen la capacidad de adherirse a la queratina y utilizarla como fuente de nutrientes. La *tinea capitis* ha sido reportada ampliamente en niños, sin embargo, hay pocos informes de otras localizaciones. Objetivo: Describir las características clínicas y epidemiológicas de las dermatofitosis infrecuentes en niños (0 a 18 años) que acudieron al Instituto de Biomedicina "Dr Jacinto Convit", Hospital Vargas entre enero 2004 y diciembre 2013. Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal. Se revisaron las historias de micología en pacientes pediátricos, con diagnóstico de dermatofitosis y se analizaron las principales características clínicas y epidemiológicas de las *tineas* infrecuentes en la infancia. Resultados: Se identificaron 1342 casos de los cuales 1051 correspondieron a *tinea capitis*, (78,31 %) y el resto 291 (21,68 %) a *tineas* de otras localizaciones, denominadas *tineas* infrecuentes. De las últimas la más frecuente fue *tinea corporis* (46,39 %), seguida por la *tinea unguis* (40,21 %), *tinea pedis* (7,22 %) y por último la *tinea cruris* (6,19 %). El sexo masculino fue el que predominó en las *tineas* infrecuentes (58,42 %) y fueron más comunes en los adolescentes. La principal localización anatómica de las *tinea corporis* fue la cara, por esta razón algunos autores los consideran como una entidad separada (*tinea faciei*) y el agente causal más común fue *Trichophyton rubrum*. Conclusiones: Las *tineas* dermatológicas, con excepción de la *tinea capitis*, son consideradas raras en los niños, pero con el pasar del tiempo su incidencia ha venido en aumento. Es importante el conocimiento de esta patología, para así poder plantear este diagnóstico en lesiones descamativas en pacientes pediátricos.

Palabras clave: *tineas* infrecuentes; dermatofitosis; características clínicas; epidemiología; infancia

Abstract:

Dermatophytoses or *tinea* are those superficial fungal infections that induce an inflammatory response. They are produced by dermatophytes, which are a group of fungi that have the capacity of adhering to keratine and use it as a source of nutrients. *Tinea capitis* has been widely reported in children; nevertheless, there are few reports of other localizations. Objective: Examine the clinical and epidemiological characteristics of infrequent dermatophytoses in children (0 to 18 years old) who attended the Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit", Hospital Vargas, between January 2004 and December 2013. Methods: A retrospective, descriptive, and transversal study was carried out. Mycology case histories of pediatric patients with a dermatophytosis diagnosis were revised and the main clinical and epidemiological characteristics of infrequent *tinea* in childhood were analyzed. Results: A total of 1342 cases were identified, 1051 of which corresponded to *tinea capitis* (78.31 %); of the other 291 (21.68 %) cases corresponded to *tinea* with localizations called infrequent. Of these last, the most frequent was *tinea corporis* (46.39 %), followed by *tinea unguis* (40.21 %), *tinea pedis* (7.22 %), and finally *tinea cruris* 6.19 %. The male sex was predominant in infrequent *tinea* (58.42 %) and they were more common in adolescents. The most frequent anatomical localization of *tinea corporis* was the face, due to which some authors consider it as a separate entity (*tinea faciei*), and the most frequent causative agent was *Trichophyton rubrum*. Conclu-

*Residente del Postgrado de Dermatología y Sifilografía. Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit, Hospital Vargas de Caracas.

**Adjunto del Servicio de Dermatología. Consulta de Dermatología Pediátrica. Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit, Hospital Vargas de Caracas.

*** Adjunto del Servicio de Dermatología. Consulta de Micología. Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit, Hospital Vargas de Caracas.

Autor de correspondencia
Elsy Cavallera
email: evallera@yahoo.com

sions: Dermatological *tinea*, except for *tinea capitis*, are considered rare in children, but with the passage of time, their incidence has been increasing. The knowledge of this pathology is important in order that this diagnosis is considered when there are scaly lesions in pediatric patients.

Key words: *tinea*, *infrequent*, *dermatophytoses*, *clinical characteristics*, *epidemiology*, *childhood*

Introducción

Las dermatofitosis son aquellas infecciones fúngicas superficiales, que inducen respuesta inflamatoria, y se circunscriben al estrato córneo, los pelos y las uñas. Son causadas por los dermatofitos, conocidos como los hongos que tienen la capacidad de adherirse a la queratina y utilizarla como fuente de nutrientes. Existen hongos geófilos, zoófilos y antropófilos.¹

Las infecciones pueden variar desde formas asintomáticas hasta formas con marcada inflamación. Las variantes no inflamatorias, producen un estado de portador de difícil diagnóstico y propagación de la enfermedad.

Entre los factores epidemiológicos importantes, encontramos la edad y el sexo. Siendo más frecuentes en adultos y uno de los principales motivos de consulta dermatológica en nuestro medio. Con excepción de la *tinea capitis*, las dermatofitosis se consideran infrecuentes en los niños, sin embargo, hemos observado en la consulta de micología del Instituto de Biomedicina, pacientes pediátricos con el diagnóstico de *tinea unguis*, *pedis*, *corporis* y *cruris*.^{1,2}

Reportes en la literatura describen que las presentaciones concuerdan en que la *tinea capitis* es la más frecuente en niños, ocupando el 72 % de las dermatofitosis superficiales, seguidas por *tinea corporis* y *tinea faciei* 23 %, *tinea cruris* 1,5 % y por último la *tinea pedis* 3 % y *tinea unguis* 0.5 %.^{2,3}

Dentro de los agentes causales, los cinco dermatofitos más frecuentes en Latinoamérica son: *Trichophyton rubrum* (70 %), *Microsporum canis* (13 %), *T. mentagrophytes* (10 %), *T. tonsurans* (3 %) y *Epidermophyton floccosum* (1 %), en forma esporádica se aíslan: *M. gypseum*, *M. nanum*, *T. violaceum*, *T. concentricum* y *T. verrucosum*.^{5,6,7}

En Venezuela, el agente causal más común de las *tinea capitis* es el *Microsporum canis*, a diferencia de Estados Unidos, que es el *Trichophyton tonsurans*. En la *tinea corporis*, se ha identificado al *Trichophyton rubrum* como el principal responsable en nuestro país, afectando principalmente la cara, seguido por miembros superiores y tronco.^{3,4,8}

En los últimos años se ha estado detectando la aparición de *tineas* en la infancia en localizaciones diferentes a las reportadas en la literatura.^{1,7} En las estadísticas de las micosis superficiales registradas en el Laboratorio de Micología del Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit en 1995,² encontraron una frecuencia

del 9 % de niños con *tineas* en localizaciones infrecuentes.³

A tal fin, se realizó el presente estudio, para determinar la incidencia de estas micosis en este grupo de población, y caracterizar la localización y el agente causal en nuestro medio.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal. Utilizando como fuente de información los libros de registros del Laboratorio de Micología del Instituto de Biomedicina Dr Jacinto Convit, durante el periodo 2004-2013; se elaboró un instrumento de recolección de datos que contenía las siguientes variables: iniciales, edad, sexo, descripción clínica y ubicación de la lesión, descripción del examen directo micológico y resultado del cultivo micológico.

Fueron consideradas como *tiñas* infrecuentes las dermatofitosis que no son comunes en este grupo etario, tales como: *Tinea unguis*, *pedis*, *corporis* y *cruris*, se excluyó la *Tinea capitis*.

Los criterios de inclusión al estudio fueron: pacientes entre 0 y 18 años, sospecha clínica de dermatofitosis, que se les hubiese tomado muestra para examen directo (usando KOH al 10 % o Clorazol – Black E) y para cultivo en Agar Sabouraud; se incluyeron en el estudio quienes obtuviesen positivo dos de los tres parámetros.

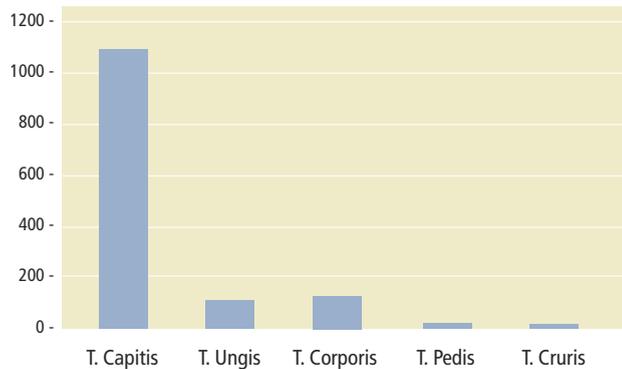
Se excluyeron todos los reportes de pacientes mayores de 18 años o que no cumplieran 2 de los parámetros utilizados en los criterios de inclusión.

Se empleó el programa computarizado Excel® para almacenamiento de los datos, así como la realización de gráficos y cuadros comparativos. Test Chi-cuadrado para expresar significancia estadística.

Resultados

Se identificaron un total de 1342 historias con diagnóstico de dermatofitosis en pacientes entre 0 y 18 años, entre enero de 2004 y diciembre de 2013, lo cual representó el 13,98 % de todas las historias de micología para el periodo en estudio. La mayoría de los casos, 1051, correspondieron a *tinea capitis* (78,31 %), siendo la dermatofitosis más frecuente en niños y el resto, 291 (21,68 %) a *tineas* de otras localizaciones, denominadas *tineas* infrecuentes. (Figura 1)

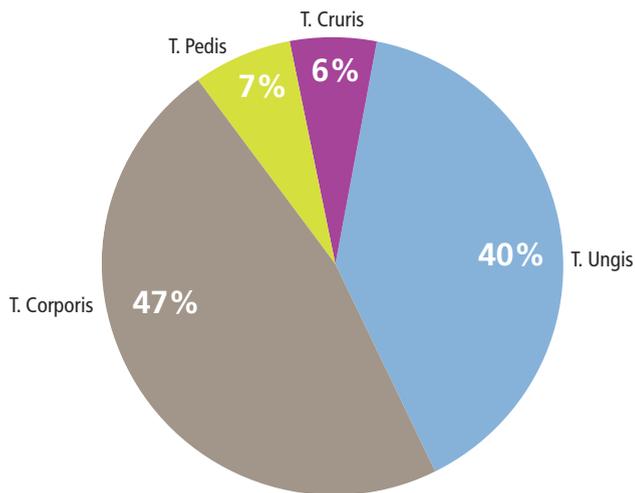
Figura 1. Distribución de número de pacientes con Dx de *Tineas* en la Infancia según localización anatómica que acudieron al Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit. Enero 2003 – Diciembre 2013



Fuente: Laboratorio de Micología. Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit

En el grupo de las *tineas* infrecuentes, la más común fue la *tinea corporis* (46 %), seguida por la *tinea unguis* (40 %), *tinea pedis* (7,5 %) y por último la *tinea cruris* (6,5 %). (Figura 2)

Figura 2. Distribución porcentual de *tineas* infrecuentes en niños. (n: 291) que acudieron al Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit. Enero 2003 – Diciembre 2013

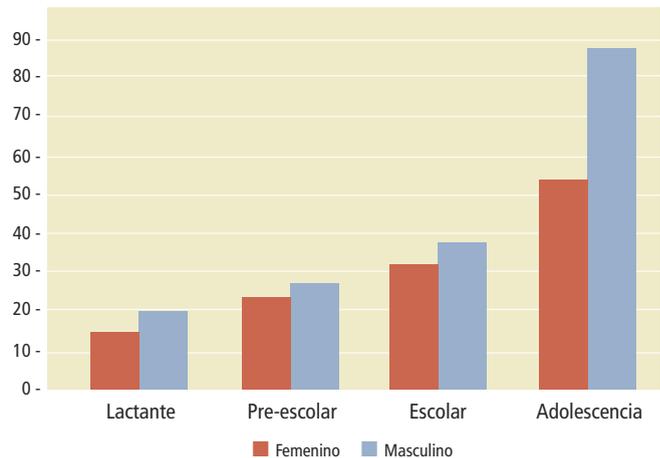


Fuente: Laboratorio de Micología. Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit

Se encontró una mayor frecuencia en el género masculino, presentándose en 170 casos (58,41 %), mientras que en el género femenino se registraron 121 casos (41,59 %), con relación femenino: masculino de 1:1,4. (Figura 3).

El rango de edad fue entre los 0 y 18 años. El grupo etario con mayor afectación de *tineas* infrecuentes fueron los adolescentes, seguidos por los escolares, constituyendo en 47,76 % y 23,71 % respectivamente. (Figura 3).

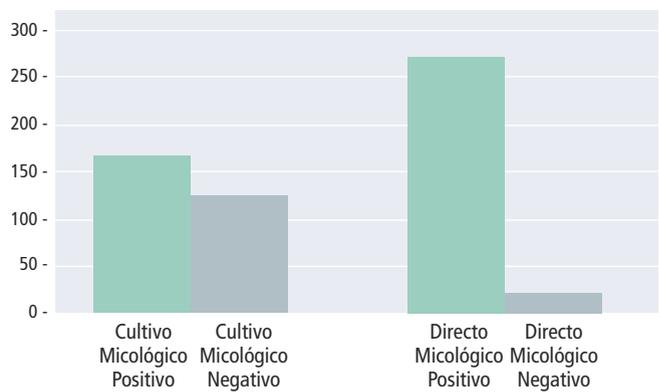
Figura 3. Distribución de número de pacientes con Dx de *Tineas* en la Infancia por género y grupo etario que acudieron al Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit. Enero 2003 – Diciembre 2013



Fuente: Laboratorio de Micología. Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit

Todos los pacientes presentaron características clínicas compatibles con dermatofitosis, el examen directo micológico fue positivo en el (93,13 %) y el cultivo micológico fue positivo en (57,38 %) (Figura 4)

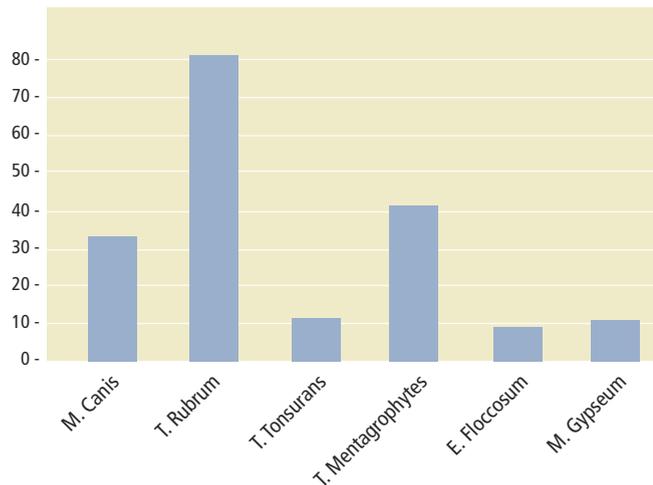
Figura 4. Distribución porcentual de positividad de directo micológico y cultivo micológico de pacientes que acudieron al Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit. Enero 2003 – Diciembre 2013



Fuente: Laboratorio de Micología. Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit

El agente causal más frecuente fue el *Trichophyton rubrum*, ocupando el 46,71 %, seguido por el *Trichophyton mentagrophytes* (22,75 %), luego el *Microsporum canis* (17,97 %), *Trichophyton tonsurans* (4,79 %), *Microsporum gypseum* (4,19 %), *Epidermophyton floccosum* (3,59 %) (Figura 5) >>

Figura 5. Distribución en número de agentes causales en *tineas* infrecuentes en niños que acudieron al Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit. Enero 2003 – Diciembre 2013



Fuente: Laboratorio de Micología. Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit

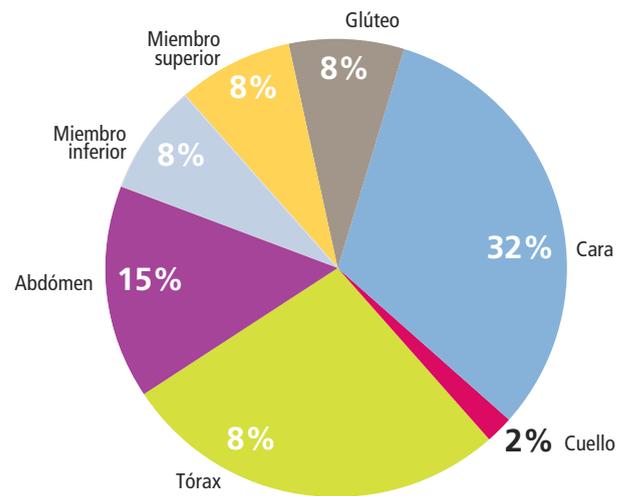
La *tinea corporis* fue más frecuente en los varones de 8 años. El agente causal más común dentro de las *tineas corporis* fue en *M. canis*, seguido por el *T. mentagrophytes*. (Figura 6)



Figura 6: *Tinea corporis* en cadera derecha en preescolar de 3 años

En la *tinea corporis*, la localización anatómica más común fue la cara, (31,85 %). Las otras localizaciones en orden decreciente fueron: tórax (27,41 %), abdomen (14,81 %), glúteo (8,15 %), miembros inferiores (8,15 %), miembros superiores (8,15 %) y por último el cuello (1,48 %). (Figura 7 y 8)

Figura 7. Distribución porcentual de localización anatómica de *tinea corporis* que acudieron al Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit. Enero 2003 – Diciembre 2013



Fuente: Laboratorio de Micología. Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit



Figura 8. *Tinea faciei* en preescolar femenina de 5 años.

Se identificaron 117 pacientes con *tinea unguis*, la mayoría de ellos presentaron la afección durante la adolescencia, siendo la edad más frecuente fue 12 años; se identificaron 3 pacientes que presentaron esta dermatofitosis antes del año de edad. La mayoría de los pacientes fueron varones (63,24 %). Sólo se aisló el agente causal en el 49 % de los casos, el más común fue el *T. rubrum*, seguido por el *T. mentagrophytes*. (Figura 9)



Figura 9. *Tinea unguis* en lactante femenina de 2 meses

El 7,5 % de los pacientes con *tineas* infrecuentes presentó *tinea pedis*, el género masculino ocupó el 66,66 %. Fueron más frecuentes en los adolescentes (57,14 %). El agente causal más frecuente fue el *T. rubrum* (92,30 %), sólo se reportó un caso con *T. mentagrophytes* (7,30 %). (Figura 10)



Figura 10. *Tinea pedis* en preescolar masculino de 5 años.

Sólo 18 pacientes fueron diagnosticados con *tinea cruris*, el 72 % fueron varones y la mayoría adolescentes (88,88 %), sólo dos casos se presentaron en escolares. Se aisló el agente causal en 66,66 % de los casos y el más frecuente fue el *T. rubrum*

(66,66%), seguido por el *T. mentagrophytes* (25 %) y se aisló un paciente con *E. floccosum* (8,33 %).

Discusión

Las *tineas* son un conjunto de micosis superficiales que afectan la piel y sus anexos (pelo y uñas), causadas por un grupo de hongos con tropismo a la queratina y que de manera excepcional, invaden tejidos profundos.¹ Son padecimientos cosmopolitas, que pueden presentarse en todas las edades y en ambos sexos. Existen entidades específicas, por grupos etarios, como la tiña de la cabeza que es casi exclusiva de los niños; en cambio la tiña de los pies, uñas e ingle, son comunes en los adultos presentándose en pocas ocasiones en los niños.^{4,5} Dentro de los agentes causales, los cinco dermatofitos más frecuentes en Latinoamérica son: *T. rubrum* (70 %), *M. canis* (13 %), *T. mentagrophytes* (10 %), *T. tonsurans* (3 %) y *E. floccosum* (1 %), en forma esporádica se aíslan: *M. gypseum*, *M. nanum*, *T. violaceum*, *T. concentricum* y *T. verrucosum*.^{4,6,7}

Es evidente que en los últimos años se está detectando aparición de *tineas* en la infancia en localizaciones diferentes a las reportadas en la literatura. En las estadísticas de las micosis superficiales registradas en el Laboratorio de Micología del Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit en 1995, encontraron una frecuencia del 9 % de niños con *tineas* en localizaciones infrecuentes.³ Estos resultados son menores a los encontrados veinte años más tarde, en nuestro estudio, reportando un 21,68 % de las mencionadas *tineas*, lo que evidencia un aumento significativo.

Aunque la mayoría de los niños afectados son inmunocompetentes, la inmunosupresión es un factor de riesgo para la presentación más severa. La infección se puede adquirir de otros seres humanos infectados, los animales o el suelo. Existen factores de riesgo, tales como temperaturas cálidas, alta humedad, la desnutrición, la piel grasa, sudoración excesiva y el uso de corticosteroides, que pueden presentar pacientes pediátricos de la población venezolana.¹⁶

Entre las causas que conducen a la dermatofitosis, se destacan los cuartos de hacinamiento y el bajo nivel socioeconómico como factores de riesgo para adquirir tiña de la cabeza, y esta dermatofitosis, muy frecuente en los niños, es a su vez un factor de riesgo para otras *tineas* (*corporis*, *cruris*) por diseminación contigua. En la tiña ungueal, muchos niños afectados tienen familiares de primer grado con onicomicosis o *tinea pedis*. Otros factores de riesgo incluyen la obesidad y la sudoración excesiva, causada por el ambiente cálido y húmedo lo que predispone a los pacientes a presentar *tinea pedis* y *tinea cruris*.^{17,18}

Existen algunos reportes de dermatofitosis en niños, Al-Fousan y col. reportaron en Kuwait⁹, que las micosis superficiales son frecuentes en edades promedio de 4 a 6 años, siendo la *T. capitis* (73,7 %) es la más frecuente, seguida por *T. corporis* (22,5 %);¹⁰ datos que coinciden a los reportados en nuestro estudio. Así mismo, en Venezuela, Cavallera y Col² y Méndez y Col⁷, reportaron en sus estudios datos de frecuencia similar.

Aunque los preescolares son los más afectados con *T. capitis*,¹⁰ se ha encontrado relación entre la pubertad y otras *tineas* infrecuentes como *T. pedis*, *T. cruris* y *T. unguis*, es por esta razón que en nuestro estudio, los adolescentes son el grupo más afectado. Se obtuvo una $P < 0,001$ siendo significativa la localización de la *tinea* con la edad.

El género masculino fue más frecuente en las *tineas* en los niños. Comparando las *tineas* frecuentes (*T. capitis*) vs las *tineas* infrecuentes en la infancia, la diferencia no fue significativa $P: 0,1417$.

El agente etiológico aislado mayormente en las *tineas* infrecuentes fue el *T. rubrum*, se obtuvo una diferencia significativa $P < 0,0001$, comparado con los otros agentes etiológicos.

Como criterio de inclusión de este estudio, se debían obtener dos de tres parámetros positivos para el diagnóstico de dermatofitosis (manifestaciones clínicas, examen directo micológico y cultivo micológico). Al tener la sospecha clínica se procedía a tomar la muestra, aplicar KOH o Clorazol-Black-E y cultivar la misma en agar Sabouraud. El 93,13 % de los casos se tuvo el directo micológico positivo, se obtuvo positividad del cultivo en el 57,38 % de los casos. Bonifaz y col describieron, recientemente, que el cultivo micológico se encuentra positivo en 33,33 % y el directo micológico en 66,67 % al momento de realizar diagnóstico de dermatofitosis.¹¹

Según Cortez y col. en orden de frecuencia, después de la *T. capitis*, la que ocupa el segundo lugar es la *T. corporis* (22,85 %). Se ha reportado que la localización más frecuente es la cara, seguida por los brazos y el tronco. Resultados que concuerdan con el presente estudio. Existen otros reportes de dermatofitosis infrecuentes en niños, Del Boz y col,¹² en una revisión de 818 pacientes con *tineas* en niños encontraron que el 8 % correspondían a *tinea faciei* y el 50,7 % eran de género femenino. En nuestro estudio, la *tinea faciei* fue considerada parte de la *tinea corporis*; pero ocupó el 3,9 % de las *tineas* en general.

La *tinea unguis* ocupó el segundo lugar de las *tineas* infrecuentes. Es conocido que la onicomycosis en niños es menos común que en adultos.¹³ Dong Min Kim y col, realizaron un estudio retrospectivo de diez años en Korea y encontraron que ocupó el 2,3 % de las *tineas unguis* totales. Encontraron 59 niños con afección micótica ungueal, el agente causal más común fue el *T. rubrum* y afectó predominantemente a los adolescentes del sexo masculino; en nuestro estudio se encontraron 117 casos, ocupando 8,7 % de las micosis en la infancia; los adolescentes masculinos fueron también los más afectados y coincidió el agente causal de mayor frecuencia.¹⁴

Estudios previos plantearon que pudiese ocurrir *tinea pedis* en niños prepuberales asociada con dermatitis de los pies, Kearse y col.¹⁵ reportaron 8 casos positivos, siendo el *T. rubrum* el agente causal más frecuente. Cortez y col, reportaron una frecuencia de 2,85 %, ocasionados principalmente por *T. rubrum*. En nuestro estudio se encontró 7,22 % de frecuencia, también ocasionado en su mayoría por el *T. rubrum*.

La *tinea cruris* es poco frecuente en niños y adolescentes. Cortez y col.⁸ Reportaron sólo 3 casos de *tinea* inguinal, ocupando el 1,42 % de los casos. En nuestro estudio, se reportaron 18 casos, correspondiendo al 6,19 %.

Conclusiones

Las dermatofitosis son un conjunto de micosis superficiales que afectan la piel y sus anexos. Pueden presentarse en todas las edades y en ambos sexos. La *tinea capitis* es la más común en los niños, se han detectado *tineas* en otras localizaciones, con menos frecuencia.

La *tinea* más común en la edad pediátrica es la *T. capitis* y ocupa 2/3 del total de las *tineas* en los niños. Las *tineas* de localizaciones infrecuentes en este grupo etario, en orden decreciente fueron: *T. corporis*, *T. unguis*, *T. pedis* y por último *T. cruris*.

La importancia del conocimiento de las características de las *tineas* infrecuentes en niños reside en que es una patología poco común, que ha ido aumentando de frecuencia con el tiempo. Esto debe alertar a los dermatólogos en su práctica clínica rutinaria, a fin de realizar exámenes micológicos en casos sospechosos y poder llegar al diagnóstico certero.

Referencias

- Bonifaz A, Micología Médica Básica. Tercera edición. México DF. Mc Graw Hill. 2012 p112-119
- Cavallera E, Angulo J, Briceño T, et al. *Tineas* infrecuentes niños Dermatología venezolana. 1995; 33:39-42
- Díaz E, Pérez M. Micosis superficiales en Venezuela 1984 – 1987. Boletín Informativo "Las micosis en Venezuela" 1988;11:3 – 15.
- Habif TP. Superficial fungal infections. En: Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy. 4th ed. New York, NY: Mosby; 2004.
- Martínez Roig A, Torres Rodríguez JM. Twelve cases of *tinea unguis* in a pediatric clinic in 9 years. Eur J Pediatr. 2007;166:975–977
- Andrews MD, Burns M. Common *Tinea* Infections in Children. Am Fam Physician. 2008; 77:1415-1420.
- Méndez D, Hernández R, Alvarado M. Las micosis en Venezuela: casuística de los grupos de trabajo 1984 – 2010. Rev Iberoam Micol. 2013; 30: 39 – 46
- Cortez J, de Sousa JV, Sadahiro A, et al. Frequency and etiology of dermatophytosis in children age 12 and under in the state of Amazonas, Brazil. Rev Iberoam Micol. 2012;4:223-226
- Al-Fouzan AS, Nanda A, Kubec K. Dermatophytosis of children in Kuwait: a prospective survey. Int J Dermatol. 1993;32:798-801.
- Warshaw EM, Fett DD, Bloomfield HE, et al. Pulse versus continuous terbinafine for onychomycosis: a randomized, double-blind, controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2005;53:578–584.
- Bonifaz A, Ríos Yuill JM, Arenas R, et al. Comparison of direct microscopy, culture and calcofluor white for the diagnosis of onychomycosis. Rev Iberoam Micol 2013;30:109-111
- Del Boz J, Crespo V, de Troya M. Pediatric *tinea faciei* in southern Spain: a 30-year survey. Pediatr Dermatol. 2012; 4:409-413
- Dong Min K, Moo Kyu S, Gyoung Yim H. Onychomycosis in Children: An Experience of 59 Cases. Ann Dermatol. 2013; 25: 327–334.
- Singal A, Khanna D. Onychomycosis: Diagnosis and management. Indian J Dermatol Leprol. 2011; 77: 659-672
- Kearse HL, Miller OF. *Tinea pedis* in children. Am. J. Dis. Child 1992; 146:844-847
- Qadim HH, Golforousham F, Azimi H, Goldust M. Factors leading to dermatophytosis. Ann Parasitol. 2013;59:99-102.
- Hawkins DM, Smidt AC. Superficial fungal infections in children. Pediatr Clin North Am. 2014;61:443-455
- Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin micosis worldwide. Mycoses, 2008; 51:2 - 15