

NOTAS CLINICAS

OSTEOMIELORRETICULOSIS
AGNOGENICA*Anemia leucoeritroblástica con esplenohepatomegalia y osteosclerosis mielofibrótica.*G. PANIAGUA, J. C. DE OYA, J. SÁNCHEZ FAYOS,
J. SERRANO y J. DE SAGARMÍNAGA.Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.
Clínica de Nuestra Señora de la Concepción.
Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.
Madrid.

La situación nosológica dentro de la patología sanguínea, de la osteomielofibrosis con metaplasia mieloide y leucoeritroblastemia, sigue siendo en la actualidad oscura a pesar de que han sido muchos los autores que han estudiado este problema desde que HEUCH, en 1879, describió por primera vez en la literatura un caso de osteosclerosis generalizada, hepatoesplenomegalia y anemia.

Prueba del confusionismo que sobre su significación existe es la abundantísima sinonimia que se recoge en la literatura para describir cuadros clínicos que probablemente son cosas muy próximas. Así ha recibido, entre otras, denominaciones tan variadas como: Pseudoleucemia mielógena con esplenomegalia y osteosclerosis (BAUMGARTEN, 1899), Esplenomegalia crónica con anemia y mielemia (E. WEIL y CLERCK, 1902), Mielosis aleucémica (HIRSCHFELD, 1914), Esplenomegalia mieloide aleucémica (BIANCHI, 1921), Mielosis aleucémica megacariocítica (FAVRE, CROIZAT y GUICHARD, 1934), Endoteliosis hepatolienal hematopoyética (LINDERBOOM, 1938), Hepatoesplenomegalia mieloide megacariocítica (DOWNEY y NORDLAND, 1939), Anemia leucoeritroblástica con mielesclerosis (VAUGHAN y HARRISON, 1939), Mielosis crónica no leucémica (CARPENTER y FLORY, 1941), Osteomielorreticulosis con reacción mieloide (ROHR, 1950) y, finalmente, Metaplasia mieloidea agnogénica (JACKSON, PARKER y LEMON), con que se la designa en la literatura americana de estos últimos años.

Si bien la mayoría de los autores están de acuerdo en lo que se refiere al cuadro clínico y anatomopatológico de este síndrome, al llegar a la interpretación etiopatogénica, las diferencias conceptuales son muy acusadas, discrepancias que ulteriormente se traducen en la conducta terapéutica. Por ello consideramos de interés comunicar el presente caso, que invita a hacer alguna consideración sobre un problema tan oscuro como apasionante.

HISTORIA CLÍNICA.

A. S. R., de cuarenta y siete años, albañil. Hace ocho meses le apareció una ictericia moderada, acompañada de náuseas y vómitos, sensación de malestar general y fiebre alta, que duró ocho o diez días. Perdió bastante peso y quedó débil, con notable disminución de la libido. Durante los cuatro meses siguientes estuvo relativamente bien, teniendo sólo de vez en cuando febrícula y deposiciones pastosas.

Desde hace un mes empieza con flojedad de piernas, cansancio general, poco apetito, dolor en ambos hipocóndrios, aumento del tamaño del abdomen, pérdida de peso y púrpura cutánea. Con este cuadro ingresa en la Clínica.

A. P. Bebedor de un litro diario de vino desde hace años.

A. F. Sin interés.

En la exploración nos encontramos con un enfermo en mal estado de nutrición, cara demacrada y telangiectasias en pómulos y nariz. Pigmentación melánica en regiones pudendas y glútea. Púrpura en fase de regresión en muslos y abdomen. Disminución del vello con distribución feminoide en región pubiana.

En el abdomen se palpa hígado a seis traveses de dedo por debajo de arcada costal y bazo que llega a la fosa iliaca izquierda (fig. 1), ambos de consistencia dura y no dolorosos.

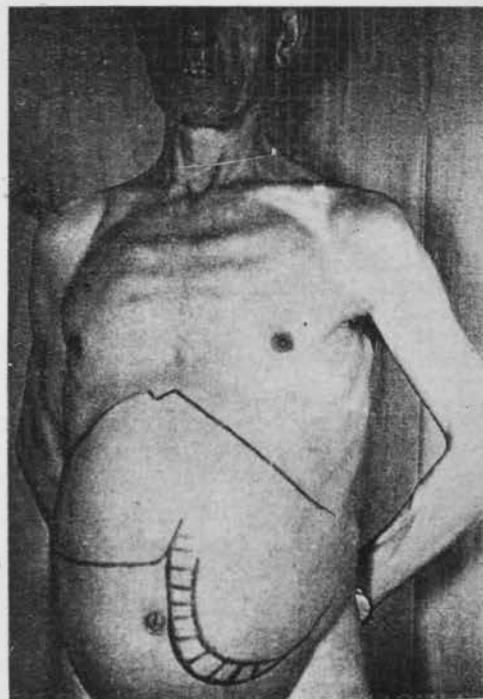


Fig. 1.—Hepatoesplenomegalia. Esplenocontracción adrenalinica.

El resto de la exploración es normal.

Las investigaciones practicadas arrojaron los siguientes datos:

En un primer análisis de sangre se objetivó solamente una marcada anemia (con poiquilocitosis y anisocitosis), cifra normal de leucocitos y marcada trombopenia. En las siguientes investigaciones hematológicas se encuentran cifras como las que siguen: Hematíes, 3.360.000;

Hb., 65 por 100; V. G., 0.97. Intensa anisocitosis con predominio de macrocitos, poiquilocitos, algunos hematies con anillo de Cabot y punteado azurófilo y células rojas nucleadas en proporción de 4 por 100 células blancas (normoblastos ortocromos, 2; macroblastos policroma-

tófilos, 2). Leucocitos, 5.700 (segmentados, 29; cayados, 40; metamielocitos, 3; mielocitos, 4; eosinófilos, 0; linfocitos, 12; monocitos, 12). Plaquetas, 5.840.

Orina: nada anormal.

Reacción de Hanger: + + + +, MacLagan, 9.3 U.

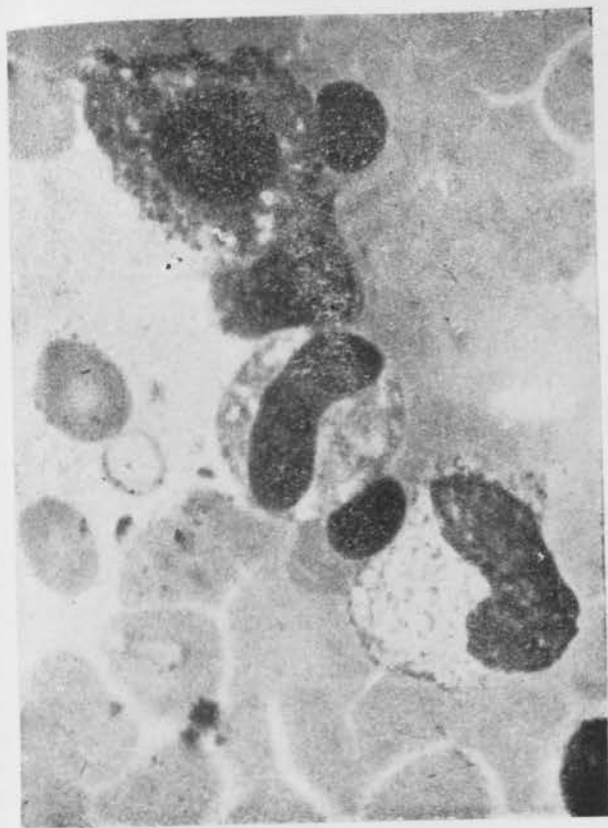


Fig. 2.—Punción esternal. Médula muy hipocelular en la que se ve un mastocito.

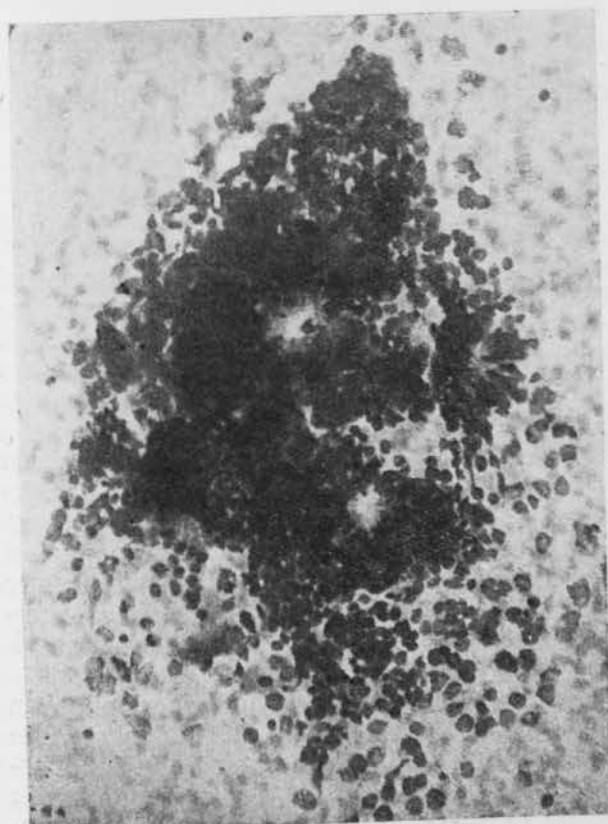


Fig. 3.—Punción esternal. Nódulo linforreticular con formaciones acinosas.

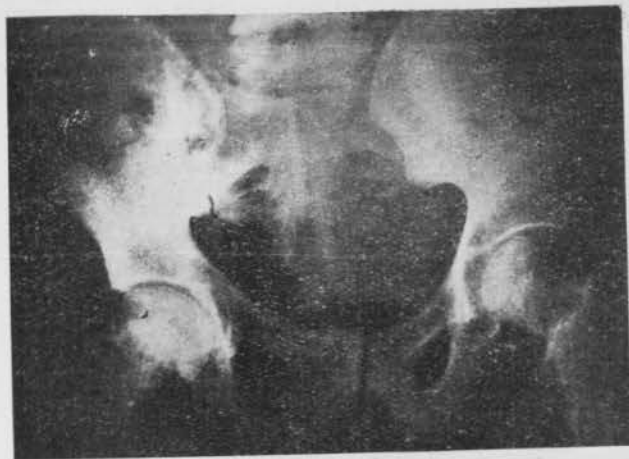


Fig. 4.—Radiografía de Pelvis. Zonas de condensación osteoplástica en iliacos y fémures de esponjosa densa.

Kunkel, 22 U.; colinesterasa, 209 mm² de CO₂/100; colemia total, 1.8 mg. por 100 (directa, 0.6; indirecta, 1.2).

Espectro electroforético: cifra normal de proteínas (6.8 g. por 100) con moderado aumento de la gamma globulina (1.4 g. por 100).

Reacción de Fischback, negativa. Glucemia en ayunas, 1.13 g. por 1.000.

Punción esternal: Aumento de dureza del hueso, repetidas aspiraciones en blanco obteniéndose pequeña cantidad de sangre con polvo medular. Celularidad muy disminuida (fig. 2), excepto en algunos pequeños nódulos linforreticulares apretados (fig. 3). Megacariocitos,



Fig. 5.—Punción esplénica. Abundantes mielocitos y eritroblastos, que están en mayor cantidad que en la médula.

muy escasos. El procentaje celular es relativamente normal, encontrándose un tres por ciento de mastocitos. Gran cantidad de manchas de Gumprecht. No hay parásitos medulares.

La exploración radiográfica esquelética mostró la existencia de zonas osteoplásticas en huesos ilíacos (fig. 4), que sugerían la posibilidad de metástasis de origen prostático y engrosamiento de la cortical con aspecto denso de la esponjosa en ambos fémures. El aspecto radiográfico del cráneo y de la columna vertebral fué normal.

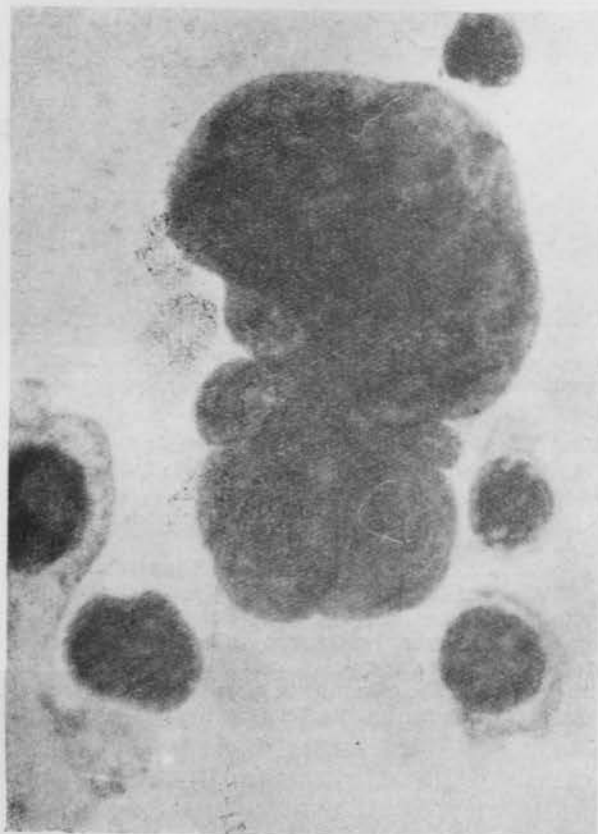


Fig. 6.—Punción esplénica. Un megacariocito y células rojas nucleadas.

Exploración urológica de próstata, normal.

Fosfatasa ácida, 2,5 U.; fosfatasa alcalina, 31,6 U.

Calcemia, 10,8 mg. por 100. Fosforemia, 3,6 miligramos por 100. Calciuria, 166,8 mg./día.

Punción esplénica: La riqueza celular es bastante mayor que en la médula ósea, de aspecto polimorfo, dominando el tejido mieloide (fig. 5), con presencia de megacariocitos (fig. 6), casi siempre inmaduros. Se reconocen agrupaciones de linfocitos y nódulos mayores de tejido reticuloendotelial (fig. 7); los espacios situados entre estos islotes están ocupados por una típica metaplasia mieloide. Las cifras del esplenograma recuerdan las de un mielograma salvo la natural mayor abundancia de linfocitos (27 por 100), monocitos (14 por 100) y reticulocitos (33 por 100), siendo evidentemente más activa la eritropoyesis que en la médula ósea (serie eritroide 59 por 100).

Eliminación de urobilinógeno fecal, 7,6 mg./24 h.

Test de Coombs, negativo. Resistencia globular osmótica, normal.

La prueba de esplenotomía adrenalínica evidenció una moderada disminución del tamaño del bazo a los quince minutos (fig. 1) y el estudio de la dinámica hematológica, tras la inyección, queda reseñado en la figura 8.

Durante el tiempo que estuvo ingresado fué tratado con dieta hiperproteica, extractos hepáticos, vitamina B₁₂, ácido fólico, hierro, etc., sin que se evidenciase mejoría alguna. Solamente las transfusiones elevaban algo su estado general para decaer al poco tiempo.

Por consideraciones que luego comentaremos fué sometido a dosis pequeñas de radioterapia esplénica (50 r/día) en dos tandas, una de doce y otra de cinco días, con lo que descendió la cifra de hematíes y leucocitos al mismo tiempo que aparecían en sangre periférica mayor cantidad de elementos juveniles de las series roja y blanca. Por el empeoramiento de la situación hematológica del enfermo se tuvo que suspender esta terapéutica de prueba, recuperándose con transfusiones y dándole el alta con un tratamiento sintomático.

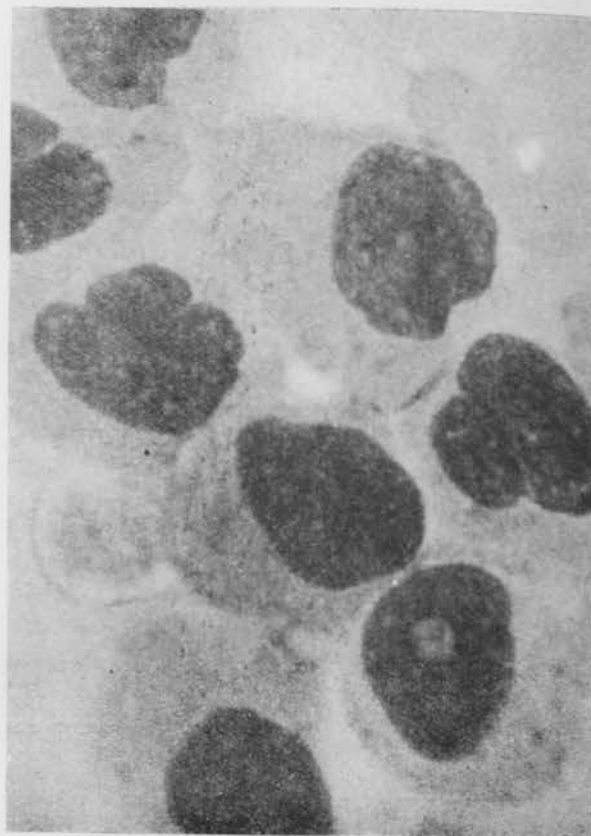


Fig. 7.—Punción esplénica. Agrupación de esplenocitos en evolución monocítica.

COMENTARIOS.

1) *Aspecto clínico.*—Al ser visto este enfermo por primera vez, el diagnóstico diferencial quedó prácticamente planteado entre una leucosis mieloide crónica y una cirrosis hepática. Otras posibilidades diagnósticas encontraban menos apoyo en la historia y exploración clínica del enfermo.

En favor de la leucemia existía la aparición en una persona adulta de un cuadro hepatoesplénico gigante que se desarrolla, al parecer, en un plazo de meses, con decaimiento general y febrícula. No obstante, el resultado del primer informe hematológico nos hizo desechar de momento este diagnóstico hasta obtener el resultado de la punción esternal.

Al diagnóstico de cirrosis hepática inclinaban varios datos: El antecedente alcohólico, el brote icterico con que empezó el cuadro clínico, el aspecto general del enfermo, las telangiectasias faciales, la distribución feminoide del vello pubiano, unido todo ello a un cuadro de hepatoesplenomegalia. Los primeros datos recibidos del

laboratorio apoyaban este diagnóstico (pruebas de función hepática positivas, colemia elevada y aumento de la gamma globulina).

Más difícil resultaba intentar filiar el tipo de cirrosis. La edad del sujeto, el antecedente etílico y las telangiectasias faciales hablaban mucho en favor de un Laennec. No obstante, el comienzo icterico del proceso y la esplenomegalia gigante nos inclinaban más a pensar en una cirrosis posthepatitis o, mejor aún, en un tipo de cirrosis esplenomegálica más sistematizada (mesenquimal), aunque este tipo de cirrosis suele tener un comienzo más precoz. Las pigmentaciones cutáneas que presentaba sugirieron la posibilidad de una hemocromatosis, pero la negatividad de la reacción de Fischback y la normalidad de la glucemia nos hizo rápidamente abandonar este supuesto.

Nuevas investigaciones hematológicas demostraron una leucoeritroblastemia con anemia y trombopenia. La punción esternal fué de sumo interés y orientó el diagnóstico. El aumento de la dureza del hueso, las aspiraciones repetidas en blanco, unido a la escasa celularidad y mastocitosis (3 por 100), nos colocaban ante una médula con hipoplasia primitiva o secundaria a un proceso invasor. La gran cantidad de manchas de Gumprecht nos hizo pensar en una linfocitosis aleucémica, pero en la sangre periférica no había apoyo. El cuadro hemático leucoeritroblástico y las formaciones nodulares vistas en la médula ósea, inclinaban a considerar la posibilidad de metástasis neoplásicas; sin embargo, las agrupaciones parecían de naturaleza linfo-reticular y no se encontraban dismorfias que justificasen este diagnóstico. Por tanto, había que pensar en la posibilidad de una osteomielofibrosis con metaplasia mieloide hepatoesplénica y leucoeritroblastosis periférica.

La exploración radiológica del esqueleto apoyó esta suposición diagnóstica al encontrar un aspecto denso de la esponjosa de ambos fémures y la existencia de imágenes de condensación osteoplástica en huesos ilíacos que no correspondían a metástasis de un carcinoma prostático.

La existencia de focos de hematopoyesis extramedular quedó totalmente demostrada en la punción esplénica (fig. 5).

El último aspecto clínico que quedaba por estudiar con miras sobre todo al comportamiento terapéutico, era si realmente existía un componente hiperesplénico (hemolítico o mieloinhibidor) como factor patogénico sobreañadido. Aunque en su historia clínica tuvo un accidente icterico de dudosa interpretación y el aumento de la colemia que al ingresar tenía el enfermo estaba hecho fundamentalmente a expensas de la fracción indirecta, no pudimos objetivar en estudio reiterado de la eliminación de urobilinógeno fecal un aumento de éste; la resistencia globular osmótica fué normal y el test de Coombs fué negativo. Todo ello parecía negar la existencia de un mecanismo hemolítico en el de-

terminismo del cuadro anémico. En los numerosos análisis de sangre que se le practicaron durante su estancia en la Clínica sacamos la impresión de que existía una panhemocitopenia (aunque la leucopenia osciló bastante y no fué muy acentuada), cuyo mecanismo esplenógeno era más que problemático, ya que en el mielograma no parecía existir una detención de la

Prueba de Movilización Adrenalinica

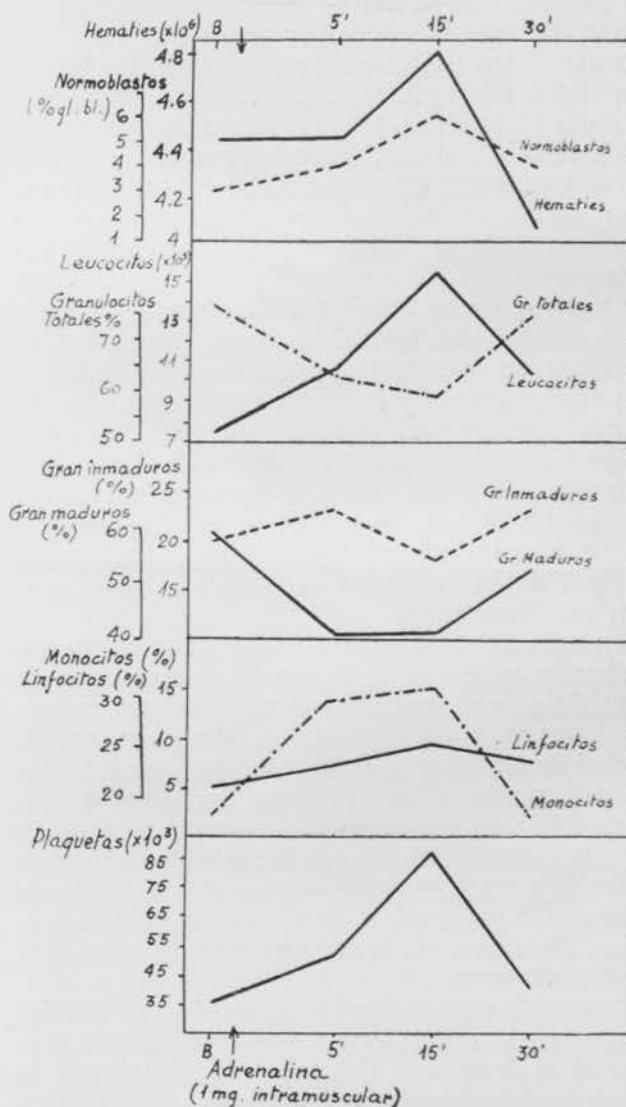


Fig. 8.

maduración hematopoyética, ni tampoco teníamos indicios de que existiese obstáculo de la citodiabasia medular, mecanismos fundamentales por los que en general se acepta que una hiperesplenia puede actuar en sentido mieloinhibidor. Por tanto, nos parecía claro estar ante una médula globalmente hipoplástica secundaria a un proceso mielofibrótico.

La prueba de la movilización adrenalinica, esquematizada en la figura 8 demuestra un aumento crítico de los hematíes, leucocitos y plaquetas a los quince minutos (coincidiendo con el momento de máxima esplencontracción) con in-

crecimiento de formas rojas nucleadas y blancas inmaduras, sin duda procedentes de la demostrada metaplasia mieloide, ya que al mismo tiempo se puede observar un destacado aumento de monocitos vacuolados específicamente procedentes de esplenocitos.

2) *Aspecto etiopatogénico.* — Resulta extraordinariamente difícil la interpretación etiopatogénica de este síndrome y el hecho de que en la literatura médica haya sido designado de maneras tan diversas, es una prueba de ello. De la lectura de los diferentes casos publicados por los autores que se han preocupado de este problema, se saca la impresión de que la variedad terminológica responde no sólo a un hecho de disparidad conceptual o interpretativa, sino también etiopatogénica, en el sentido de que no todos los casos son un mismo proceso.

Por una parte existiría, aunque con carácter excepcional, la *mielosis aleucémica*, según el concepto de HIRSCHFELD (defendido tenazmente en la actualidad por HELLER), en que lo primitivo sería un proceso leucémico de evolución muy lenta con anemia, eritroblastemia, leucocitos inmaduros en la sangre periférica (mielocitos y aun mieloblastos) y focos de hematopoyesis extramedular, que no tendrían carácter compensador, sino más bien significación leucémica. En este caso, de presentarse la mielofibrosis sería secundaria al proceso leucótico e incluso podría representar un intento de curación que acelerase el final de la enfermedad ("muerte por curación", de BERNARD).

Un significado distinto tendrían las *osteomielofibrosis secundarias* a procesos invasores de la médula ósea (metástasis neoplásicas, mieloma, leucemias, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de Gaucher y otras thesaurismosis); tóxicos (benceno, flúor, estroicio, irradiación crónica, etc.); infecciosos (tuberculosis y algunas sepsis crónicas), en los que la metaplasia mieloide tendría un carácter *compensador* del estrangulamiento progresivo de la hematopoyesis medular. Este vendría a ser el concepto sostenido por DONHAUSER.

Una entidad nosológica diferente que fundamentalmente nos interesa destacar en este trabajo es la designada con las denominaciones de hepatoesplenomegalia mieloide megacariocítica o metaplasia mieloide agnogénica, puntualizada más por ROHR con el nombre de osteomielorreticulosis con reacción mieloide y que nosotros preferimos llamar de modo sintético *osteomielorreticulosis agnogénica*. En ella, la mielofitrosis, osteosclerosis de la esponjosa con proliferación patológica de osteoblastos y la metaplasia mieloide, serían expresión, según ROHR, de una "reticulohistiocitosis neoplásica generalizada" de origen desconocido.

Evidentemente existen casos, probablemente los más, en que el cuadro no corresponde a una mielosis aleucémica ni tampoco a un proceso mieloinvasor definido, sino que la osteomielofibrosis parece tener un carácter primitivo, siendo

muy sugestiva la interpretación de ROHR, de considerar la enfermedad hemática (metaplasia mieloide) y ósea (mielofibrosis y osteosclerosis) como originadas simultáneamente a expensas de un proceso sistemático reticular. Solamente hay dos detalles que no compartimos con el gran hematólogo suizo; uno de ellos es considerar a esta reticulosis como una enfermedad "*neoplásica*", ya que ni la citología ni la clínica de este proceso suelen tener los caracteres de malignidad propios de dichas enfermedades; otra objeción es que resulta difícil comprender cómo una reticulosis "*sistematizada*" puede tener en la médula ósea caracteres anhemopoyéticos, mientras en órganos extramedulares (bazo e hígado) adopta un aspecto de evidente y eficaz hematopoyesis activa.

Resumiendo, podemos considerar dentro del abigarrado síndrome de la osteomielofibrosis con hematopoyesis extramedular, tres grupos fundamentales: Primero, las *mielosis aleucémicas*; segundo, las *osteomielofibrosis secundarias* a otros procesos, con metaplasia mieloide compensadora, y tercero, la *osteorreticulosis agnogénica*, cuya posición nosológica estaría entre las neoplasias, las leucemias y las proliferaciones reticulares sistematizadas.

Nuestro caso no parece estar comprendido en ninguno de los dos primeros grupos, ya que no podemos considerarlo como una leucosis aleucémica, ni tampoco estamos ante una osteomielofibrosis secundaria a otro proceso definido. Mas nos inclinamos a incluirlo dentro del tercer grupo, considerándolo como enfermedad sistemática reticular o quizá más ampliamente mesenquimal, que al mismo tiempo que osteomielofibrosis con metaplasia mieloide, origina un cuadro hepatoesplénico que recuerda las cirrosis esplenomegálicas mesenquimales o *cirrosis retoteliales de prospección hemopoyética*.

3) *Aspecto terapéutico* — El problema terapéutico que plantean estos cuadros leucoeritroblásticos responde a la oscuridad etiopatogénica de los mismos.

Indudablemente, cuando la anemia es muy acusada las transfusiones repetidas pueden mejorar el estado general del enfermo y aun mantenerlo durante varios años (COLLINS, SANGER, ALLEN y RACE). Ni los extractos hepáticos ni el hierro son eficaces en estos casos.

Sin embargo, las dos actitudes terapéuticas más debatidas desde el conocimiento de estos cuadros han sido la *radioterapia de bazo* y la *esplenectomía*.

La popularidad de la teoría de la metaplasia mieloide compensadora ha hecho que se considerasen improcedentes ambas actitudes terapéuticas por muchos autores, ya que la esplenectomía roentgénica o quirúrgica venía a privar al organismo de la principal fuente hemopoyética. La radioterapia esplénica ha sido desaconsejada por muchos autores, y entre ellos, COOK y colaboradores, citan casos en los que practicada aquélla con el fin de paliar las molestias abdo-

minales de la esplenomegalia, no sólo no mejoraron, sino que se tuvo la impresión de haber acelerado su evolución a la fase de anemia terminal, e incluso en algún caso se produjo hemorragia aguda peritoneal por rotura esplénica después de haber recibido 300 r. Trabajos practicados por L. R. WASSERMANN y colaboradores han demostrado que el estudio de la hematopoyesis después de la radioterapia esplénica revela el descenso en la producción de células rojas con aumento en la severidad de la anemia. No obstante, algunos autores (DAMESHEK, 1945; NELSON, 1952; HICKLING, 1953) han comunicado casos tratados con radioterapia esplénica en los que mejoró su cuadro clínico temporalmente, mejoría que recuerda a la obtenida en la leucemia mieloide crónica.

En torno a la esplenectomía tampoco son unánimes las opiniones. En un principio se consideró contraindicada, y en este sentido se pronunció HICKLING en un trabajo clásico, en el que de 27 casos esplenectomizados, 19 murieron antes del primer año. Revisados los protocolos de 14 pacientes esplenectomizados por distintos autores (HIRSCHFELD, 1914; METTIER y RUSK, 1937; CARPENTER y FLORY, 1941; DUSTIN, 1947; WYATT y SOMMER, 1950, etc.) se encontró que solamente 4 sobrevivieron al primer año, y en ninguno de ellos se obtuvo una mejoría espectacular.

Otros autores, sin embargo, se han pronunciado en favor de la esplenectomía (GREEN y CONLEY, BODLEY SCOTT, RICHARDSON) en algunos casos. LOEB, MOORE y DUBACH, que han estudiado durante mucho tiempo el componente hiperesplénico (mielodepresor o hemolítico) de estas esplenomegalias por metaplasia mieloide, han llegado a la conclusión de que cuando aquél es patente puede estar indicada la esplenectomía, sobre todo en los casos con acusada trombocitopenia. Incluso aconsejan un test previo con ACTH o cortisona, que si eleva la cifra de glóbulos rojos sería un índice de la existencia de una acción esplenógena mielodepresora y, por tanto, de la conveniencia de la intervención quirúrgica.

La diversidad de criterios terapéuticos nos demuestra una vez más que estamos ante un síndrome clínico al que se puede llegar por muy diversos caminos y la conducta terapéutica en cada una de estas variantes debe ser diferente. Frente a los casos que incluíamos en el cuadro de las mielosis aleucémicas que por su estrecho parentesco con los procesos leucóticos podrían beneficiarse con la radioterapia esplénica, están aquellos otros en que por tratarse de esplenomegalias por metaplasia mieloide compensadora, toda intervención radioterápica o quirúrgica sobre el bazo resulta altamente perjudicial. En un plano distinto estarían los cuadros leu-

coeritroblastóticos expresivos de un proceso sistematizado reticulohistiocitario o mesenquimal en los que la indicación quirúrgica deberá estimarse, con gran cautela siempre, en relación con el grado de actividad hiperesplénica.

En nuestro caso no teníamos evidencia de hiperesplenismo mielodepresor, por lo que creímos prudente hacer un tratamiento previo con radioterapia esplénica a dosis mínimas (50 r/día), vigilando estrechamente la sangre, y en caso de que con este intento de esplenectomía incruenta mejorase el cuadro sanguíneo, pasar a una esplenectomía quirúrgica. Los resultados no fueron nada alentadores en este sentido, por lo que se desechó la esplenectomía, recuperándosele con transfusiones.

Una vez más, al plantearnos este enfermo el problema de la metaplasia mieloide agnógena nos quedamos perplejos ante su interpretación conceptual y desanimados ante sus perspectivas terapéuticas.

RESUMEN.

Los autores comunican un caso de metaplasia mieloide hepatoesplénica en un enfermo con osteomieloesclerosis y anemia leucocitoblástica.

Se discuten en el presente trabajo el diagnóstico diferencial que planteó el enfermo, la interpretación etiopatogénica del proceso y sus perspectivas terapéuticas.

BIBLIOGRAFIA

- BAUMGARTEN, P.—Arch. a. d. path. Anat. zu Tübingen, 2, 499; 1899.
EMILE-WEIL, P. y CLERC, A.—Arch. Gen. de Med., 8, 560; 1902.
HIRSCHFELD, H.—Ztschr. f. klin. Med., 80, 126; 1914.
BIANCHI, C. D.—Hematologica, 2, 65; 1921.
FAVRE, M.; CROIZAT, P. y GUICHARD, A.—Ann. de Med., 35, 5; 1927.
LINDBLOOM, G. A.—Acta Med. Scand., 95, 388; 1938.
DOWNEY, H. y NORLAND, M.—Folia Hematol., 62, 1; 1939.
VAUGHAN, J. M. y HARRISON, C. V.—J. Pathol., 48, 339; 1939.
CARPENTER, C. y FLORY, C. M.—Arch. Int. Med., 67, 489; 1941.
ROHR, K.—Médula Ossea Humana. Ed. José Janes, 1952.
JACKSON, H.; PARKER, F. y LEMON, H. M.—New Engl. J. Med., 222, 985; 1940.
WINTROBE, M. M.—Clinical Hematology, Ed. Lea y Febiger, 1942.
JIMÉNEZ DIAZ, C.—Lecciones de Patología Médica. Tome VI. Ed. Científico Médica, 1950.
PEDRO-PONS, A.—Patología y Clínica Médicas. Tome V. Salvat, 1953.
GREEN, T. W. y CONLEY, C. L.—New Engl. J. Med., 248, 211; 1953.
HELLER, E. L.—Am. J. Pat., 23, 327; 1947.
HICKLING, R. A.—Brit. Med. J., 4, 833, 411; 1953.
DAMESHEK, W.—New Engl. J. Med., 232, 280; 1945.
NELSON, J.—Quart. J. Med., 21, 464; 1952.
COOK, J. E.—Arch. Int. Med., 91, 704; 1953.
DAMESHEK, W.—Journ. Am. Med. Ass., 142, 799; 1950.
GARDNER, R.—New Engl. J. Med., 246, 623; 1952.
WASSERMANN y cols.—J. Clin. Invest., 31, 32; 1952.
HICKLING, R. A.—Quart. J. Med., 6, 253; 1937.
LOEB, MOORE y DUBACH.—Am. J. Med., 15, 499; 1953.
CRILL, W. y cols.—Blood, 3, 1426; 1948.
ANDREASEN, A. P.—Rev. Belge de Path., 24, 246; 1955.
VELOOP, DEENSTRA y VAN DER HOEVEN.—Blood, 7, 454; 1952.
TAYLOR y SIMPSON.—Blood, 5, 348; 1950.
MARSON y MEYNELL.—Brit. Med. J., 4, 768, 1, 113; 1952.
ERF, A. L. y HERBUT, P. A.—Ann. Int. Med., 21, 863; 1944.
BEATTIE y WITHEY.—Brit. Med. J., 4, 833, 414; 1953.