

Mesénquima y enfermedad de Carrión

DISERTACIÓN AL RECIBIR DE LA FACULTAD DE MEDICINA
EL GRADO DE DOCTOR HONORARIO.

POR EL DR.

DANIEL MACKEHENIE

SEÑOR DECANO:

SEÑORES CATEDRATICOS:

SEÑORES:

La Facultad de Medicina me concede la más alta distinción académica a que puede aspirar un discípulo. Temo no poder expresar hoy, por este nuevo honor que me confiere, todo mi reconocimiento al docto Cuerpo de la Escuela que me formara. Quedo profundamente obligado a los señores Catedráticos que acogieron mi designación con tan gran benevolencia y al señor Decano que la apoyó en términos cuya explicación se encuentra sólo en la vieja y sincera amistad que nos une.

Esperaba manifestar al Dr. Valdizán, inspirador de la moción, cuánto le debía, cuánto aliento supo infundirme en horas de duda y desfallecimiento. Y ahora, por desgracia, soy libre, sin herir la modestia del amigo desaparecido, de decir mi opinión sobre el sabio, sencillo y afable, recto y bondadoso.

¿Podré agregar algo a los elogios que de él han hecho tantos y tan autorizados jueces?

Acreece el dolor asociándolo, en mis recuerdos, con la pérdida de otro, maestro también, y el primero, ejemplo de dignidad, desinterés e hidalguía, al que no necesito nombrar expresamente.

Intensa emoción me embarga al rememorar a quienes me guiaron en el áspero camino; me aconsejaron generosos; *

quienes como modelos, debía imitar. De ellos quiero evocar en especial, la figura austera de JULIO BECERRA que me orientó en el estudio de la Histología y de la Patología. Me parece oír aún su voz grave, lenta, emitiendo el concepto preciso, escueto, desdeñando superfluos adornos oratorios. En vano quería con rostro adusto encubrirnos la generosidad de su alma. Hablarán de su doctrina los colaboradores fieles de la obra realizada. Llevo impreso el sello de ella y me es vedado el elogio. También recuerdo a mis compañeros de entonces, algunos presentes, los de la vieja casa de aulas oscuras, tan grata para mí como ésta en que culminó mi carrera.

La acogida cordial que recibo, me obliga a indagar su causa, a desentrañar su sentido, pues muy lejos estoy de creer que el bagaje científico aportado a este hogar, sea bastante a explicar la magna honra. Me reconozco, sí, agradecido de los beneficios espirituales que me prodigaran, voluntad e interés hacia los alumnos, mis compañeros del día y, en ficción que vence al tiempo, me siento entre ellos, como con los antiguos, escolar animado por el mismo ideal que nos es común.

*
*
*

Al dedicar buena parte de mi labor a la Patología de la Enfermedad de CARRION, me he inspirado en las valiosas investigaciones de los profesores ALJOVIN, ARCE, AVENDAÑO, BELLO, CAMPODONICO, CARVALLO, CASTILLO, EYZAGUIRRE, GONZALEZ OLARCHEA, HERCELLES, LAVORERIA, MIMBELA, MONGE, ODRIOZOLA, PAZ SOLDAN, REBAGLIATI, RIBEYRO, SALAZAR, VALDIZAN y VELEZ que despejaron muchas incógnitas, demostrando la falange de sabios cuán vastísimo campo se ofrecía al trabajador, cualquiera que fuera el ramo de su predilección: Citología, Histología, Embriología, Historia Natural, Microbiología, Patología, Higiene, Terapéutica. Porque, numerosas las interrogaciones de su estudio, requerían, para responderlas, preparación diversa.

Concebí el proyecto ambicioso, limitándome a lo que fuera menos extraño para mí, de demostrar la unidad anatómica del mal, cuya prueba clínica la había suministrado el sacrificio de CARRION. Era menester, ante todo, conocer la morfología del germen y en seguida la reacción de los tejidos; entendiéndose que el conocimiento, por fuerza, se reduce a lo

que NISSL llama *Cuadros o imágenes equivalentes*, de cuyo resultado igual se infriese la identidad de los objetos.

Mis primeras búsquedas se encaminaron a hallar un colorante electivo que revelara la fina estructura de las Bartonellas, pues aunque BARTON ya señalaba en su memorable escrito el teñido bipolar, las comprobaciones posteriores con el procedimiento ROMANOWSKY, les asignaron forma bacilar, consagrada en la literatura científica con la apelación de STRONG. Confirmando y precisando la idea de BARTON, caractericé, con el auxilio del *Azul de Toluidina lítico*, las Bartonellas como dos granos cromáticos reunidos por un filamento incoloro, hecho que fué demostrado después con otros métodos. Así las vimos y las vemos, tanto las que circulan libremente en el plasma como las que parasitan hematíes; sin que por cierto, niegue otros aspectos de las mismas, según el medio en que se desarrollen o el tiempo de evolución.

Con los doctores ARCE y RIBEYRO estudié el granuloma verrucoso experimental hallando una formación conjuntiva con predominio de vasos neoformados y de células que referimos a la misma clase angioblástica, subrayando su poder fagocitario, a pesar de tener apariencia fibroblástica. Además, algunos constituyentes del conectivo, extravasados unos-leucocitos-transformados otros-*plasmazellen*.

Por consiguiente, redujimos a una sola fórmula histológica, comparable a la obtenida por DA ROCHA LIMA en el granuloma humano, homologando lo eruptivo experimental con lo espontáneo del hombre: multiplicación exuberante de endotelios o, según la frase del sabio brasilero, proliferación en masa de angioblastos.

Conseguida esta base firme nos dedicamos con el Dr. BATTISTINI, a buscar la noxa en las verrugas y, en las distintas formas eruptivas, dentro de las células endoteliales, con el mismo *habitus* de las que parasitan los glóbulos rojos, las encontramos en pequeño número, incluidas en un halo claro. Constatación igual a la que muy recientemente hizo el investigador japonés HIDEYO NOGUCHI.

Pretendiendo ahondar en la estructura de las lesiones cutáneas, apelé a otras técnicas, usando con el Dr. WEISS el *Azul de Isamina* para los granulomas simios experimentales y con ESCAJADILLO el *Carmín lítico* para los humanos. Coloraciones ambas selectivas y graduales de las células del retículo endotelio, suministraron dato histológico ca-

pital, hasta entonces, según lo que sabía, inadvertido: formaciones endoteliales en evolución ocupando el mismo conducto sanguíneo, unas con protoplasma en lámina delgada y núcleos diseminados que sobresalen en la luz *vasal*; otras, con protoplasma grueso, almacenamiento intenso de colorantes vitales y fagocitosis viva, conducta en verdad histiocitaria o macrofágica. Son estas las *Uferzellen* o células litorales que se encuentran en los capilares embrionarios y susceptibles de evolución.

En las ebloraciones *intra-vitam* con el *Carmín lítico*, obtenidas inyectando los botones verrucosos—técnica que produce desgarros en la masa neoformada y hasta algún aislamiento o disociación de los elementos que la componen—veíanse, amén de numerosos histiocitos atraídos por actividades fagocitarias, toda la gama de células repletas de granulaciones, las emigrantes en reposo, las adventiciales, las endoteliales embrionarias, conjunto éste que puede integrarse en una sola categoría: *poliblastica* o *histiocitaria*. Constaté también las transformaciones que el pigmento hemático sufre *in situ*, como prueba de la activa función metabólica del retículo endotelio.

Casi contemporáneamente halló HERZOG en los capilares de la lengua de rana, con técnica análoga, figuras que interpretó también en el mismo sentido, aunque según la crítica de algún autor se trata de células adventiciales cargadas del carbón que se empleó en la inoculación. MC. JUNKIN hace poco, publicó otro hallazgo en granulomas inflamatorios desarrollados por inyecciones de caseína, que sí puede tener el mismo valor que lo anterior.

Induje pues los lazos genéticos existentes entre histiocitos y endotelios terminales; asentí a la opinión de FERRATA, de originarse éstos de aquellos y caractericé la verruga cutánea como proliferación irritativa de histiocitos, con subsiguiente formación de neovasos. Procesos homoplásticos y heteroplásticos.

Se depuró el concepto histológico, haciendo remontar el origen de la lesión en la piel, del fibrocito, al angioblasto; de éste al histiocito, célula menos diferenciada y por tanto capaz de transformarse.

El cuadro hemático de la Enfermedad de CARRION me sugirió indagaciones sobre su patología. Hace ya mucho tiempo que el catedrático de Patología Tropical de nuestra Facultad, con visión clara, insistió en sus lecciones y escritos, sobre la importancia que para el diagnóstico y el pronóstico de la afección tiene la presencia de megaloblastos en la sangre. Razones clínicas llevaron al Dr. ARCE a considerar este fenómeno no como simple agravación de la anemia, no como estado pernicioso que sucede a una anemia, siempre ortoplástica en las formas benignas del mal, sino como trastorno profundo, perverso, de la hematopoyesis.

A priori, reflexionando en la coexistencia de normoblastos y megaloblastos, creí que iba a encontrar sustitución parcial y limitada de un modo hematoyético por otro. Pero la transformación de los órganos es tal, que las alteraciones superan a las de otras afecciones con escaso número de hematíes, aun tratándose de formas heteroplásticas.

Antes de intentar una síntesis del proceso, conviene, siquiera sucintamente, enunciar lo encontrado en recientes estudios que aun no he terminado.

En la Médula Osea hay una mayor formación hemática que avanza de la epífisis a la diáfisis, convirtiéndose en roja parte de la amarilla. Fenómeno de intensidad y extensión variables según el hueso considerado y que es probable siga las leyes de reviviscencia, anotadas por NEUMANN en la anemia perniciosa. Hay coexistencia de normoblastosis y megaloblastosis con todas las formas intermedias desde su origen - el hemocitoblasto - hasta el megalocito o hasta el normocito; y también predominio de una formación sobre otra según la parte considerada; maduración de leucocitos en lo normoblástico abundando los mielocitos y los mieloblastos, en especial los eosinófilos. Células mesenquimales en pequeño número. Los histiocitos y los megacariocitos fagocitan gérmenes, hematíes y leucocitos. Hay focos hemorrágicos donde los glóbulos rojos sufren lisis.

Como se vé, en lo esencial, hay concordancia con lo descrito por el Profesor CARVALLO en su Tesis de Bachillerato.

El Hígado es asiento de dos órdenes de fenómenos, alterativo el uno, reparativo el otro; éste a mi juicio proporciona la clave de la intentada reparación sanguínea.

Adiposis de las células hepáticas, tanto de las que rodean las venas suprahepáticas como de las periféricas; adelgaza-

miento de las trabéculas, con amplia dilatación de los sinusoides, llenos de elementos sanguíneos; fagocitosis extrema realizada por las células de KUPFFER; siderosis ejercida por estos mismos histiocitos, muy abundantes bajo la cápsula de GLISSON, engrosada; lago sanguíneo subcapsular, tabicado parcialmente por los restos de las trabéculas de REMAK; destrucción de hematíes por lisis; hechos todos que denuncian la alteración que en lo macroscópico dá la conocida apariencia de hígado congestionado y graso.

La reparación sanguínea se efectúa en la víscera siguiendo los modos conocidos: ortoplástico y heteroplástico. La sangre del hígado contiene las dos series celulares con todos sus intermedios, desde la basofilia franca hasta la oxifilia acentuada. Los caracteres citológicos netos, permiten nombrar los variados elementos. Normoblastos y megaloblastos van reunidos a veces, en grupos que muestran el mismo origen-isogenismo - y el mismo tiempo evolutivo - isocronismo -. Se alojan en excavaciones o nichos de las trabéculas hepáticas, nidos en donde maduran. El enrejado fibrilar - *gitterfasern* - aplicado a las trabéculas, representa el límite o la barrera entre el parénquima y los eritroblastos. Hago valer esta disposición para que no se crea que los eritrocitos proceden de las células hepáticas como han imaginado algunos investigadores.

Pero es en el intersticio donde tiene lugar la más insólita hematopoyesis, inexplicable sin el auxilio de la Embriología. Al rededor de los espacios de KERNAN, en los que persisten vasos sanguíneos y conductos excretorios biliares que les son propios, una formación conectiva, en su más amplio sentido, dibuja estelas de un espacio porta al vecino, circunscribiendo, con soluciones de continuidad, el lobulillo que va centrado por la vena suprahepática. Haces colágenos argentófilos de variado grosor, fibrocitos, mastzellen histiodes, leucocitos, capilares embrionarios; más, significando su naturaleza, la serie roja en pleno desarrollo, de megaloblasto a megalocito, de normoblasto a normocito, constituyen esta neoformación. Y también células primitivas o mesenquimales de las que todo esto deriva. Supuso MAXIMOW que la Porta y sus ramas iban envueltas, en el adulto, por una ganga de mesénquima con tendencia prospectiva. A mi ver, la formación que des-

cribo demuestra punto por punto la hipótesis del malogrado histólogo ruso.

Del intersticio, continuándose con los capilares embrionarios, se insinúan, por entre los sinusoides, a pequeña distancia, tubos endoteliales de luz mínima, aislados de las células de KUPFFER. Anotaré que en estas células la macrofagia es muy marcada: se ven incluidos glóbulos rojos, a veces todo un grupo isógeno, leucocitos, Bartonellas en número variable, hasta 12, el más considerable que haya contado.

También haré hincapié sobre la situación de los eritroblastos. Megaloblastos y Normoblastos ocupan las mallas del retículo y su proximidad a los vasos es contingente y no esencial, lo que para la doctrina, como veremos después, tiene importancia capital.

Los Ganglios Linfáticos se alteran en tal grado que casi no podría reconocerse su textura, pues, a parte de la cápsula y de los senos marginales dilatados, la histología del resto difiere muchísimo de lo normal. De los centros germinales no hay huella, y pequeños grupos de linfocitos dispersos representan los acúmulos, los jalones seguros que sirven para reconocer el órgano. La masa ganglionar edematosa es cruzada en todas direcciones por capilares embrionarios, distinguiéndose porciones en las que se orientan éstos en líneas paralelas, tal como sucede en los botones carnosos inflamatorios. Delgada capa de fibrillas conectivas refuerza, a manera de adventicia, los vasos.

Se notan dos categorías de células: las propias al órgano y las eritroblásticas; unas y otras separadas como por inyección disociadora con áreas, en las que, por lo menos, la linfa equivale en volumen a lo figurado. Corresponden a la primera categoría: los linfocitos, las células plasmáticas, derivadas de éstos, los linfoblastos, los histiocitos que ingieren glóbulos rojos, leucocitos y gérmenes, y las células mesenquimales bien patentes.

A la segunda pertenecen las formaciones normoblásticas y megaloblásticas, aun cuando sus elementos poco maduros, por regla general, quedan basófilos o policromáticos. Nuevamente insisto sobre el hecho de que lo eritroblástico no se subordina a la distribución de los vasos sanguíneos.

También hay mielocitos eosinófilos y uno que otro *megacariocito*.

En el Bazo la metaplasia eritroide contribuye con la desaparición total de la vaina linfoide de los corpúsculos malpighianos a trastornar la fisonomía habitual del órgano, homogeneizándolo. Aquí se efectúa intensa destrucción globular, por lisis y por fagocitosis histiocítica, siguiéndose fuerte siderosis. La masa lienal, muy voluminosa en algunos casos, comprende eritrocitos en inmenso número, leucocitos, mielocitos, capilares neoformados y las eritrogonias, la normal y la megalocítica, cuya presencia, en grupos isógenos, dispararía cualquiera duda sobre su evidente desarrollo *in situ*.

* * *

¿Cómo interpretar una alteración tan profunda de la hematopoyesis?. Ante todo, declararé mi credo a cerca de la histogénesis hemática.

En lo referente a la formación de glóbulos rojos, no acepto vínculos directos entre hematíes y megalocitos, ni tampoco que por agotarse el poder de la médula roja, se formen a continuación o intercalados en la evolución normal. Ya en contra-argumento clínico de bastante fuerza—tenemos la experiencia de muchos años en millares de anemias palúdicas, hemorrágicas, etc. en las que jamás sucedió o reemplazó un modo formativo a otro, cualesquiera que fueran la intensidad de la destrucción globular o la pobreza de la reacción micloide. Sigo decididamente las enseñanzas de NAEGELI y sobre todo con FERRATA, las de la escuela italiana, creencia que hoy cuenta con el mayor número de adherentes entre los hematólogos. La megaloblastosis no representa estado interpolado en la ortoplastia o estado derivado de ella por metaplasia. Se hace en otros focos, con desarrollo propio e independiente. Es heterotópica, heterocrónica y heterométrica. Es decir, que si ocupa la médula ósea, a más de otros órganos, según la gravedad del caso o la intensidad del estímulo nocivo, lo realiza aparte, coexistiendo con la hematopoyesis ordinaria. El heterocronismo indica reversión a tiempos muy primitivos de la vida del ser, a períodos en los que se fabricaba la sangre en todo el conectivo, entonces *mesénquina multipotente*. Y el heterometrismo extenso incluye órganos que ya carecen de esa actividad en el adulto. Tiene valor atávico, ontogénico o filogénico (FOLKE HENSCHE).

Por consiguiente en la Fiebre Grave se separarán las anemias en *regenerativa simple* (de la que son indicios los normoblastos, los policromáticos, los punteados basofílicamente, los cuerpos de Cabot, Jolly, etc); en *anemia hipoplástica* por pereza medular, formas ambas ortoplásticas, y en *anemia megalocítica*, de significación casi siempre ominosa

Tal vez una evaluación que considerara la cantidad y la calidad del parénquima que funciona, serviría para el pronóstico, porque creo que el éxito letal no es obligada secuencia de la megalocitosis, cuando es moderada, cuando la médula reacciona vivamente. Se ha titulado *función vicariante* a la ejercida por los megaloblastos y los megalocitos, al reemplazar a los hematíes del adulto. Parece indudable que la megalocitosis desempeña papel primordial en las funciones del embrión y así ha de coadyuvar en la Fiebre Grave a las necesidades de un organismo tan escaso en glóbulos y en hemoglobina; pero creo también que la suplencia atavística es incongruente.

Interminables discusiones originó la manera de entender la génesis de la sangre, cuestión conexas con la del tejido conjuntivo. Mientras la escuela unicista sostiene el común origen de todo lo hemático, la dualista, o la trilateralista, con igual decisión, defiende la absoluta independencia anatómica y funcional de los focos productores. La primera, por su misma tesis, explica fácilmente los cambios de los órganos y de la sangre en las variadas afecciones como evolución metaplásica, anaplásica, o prosoplásica, de una sola fuente o matriz; admite sí dualismo funcional.

Para la dualista, la distinción es de forma y de función; de Histología y de Fisiología; y la separación absoluta constituidos ya, desde antes del nacimiento, los tejidos linfático y mieloide. No tolera el menor paso o tránsito de uno a otro. Y hubo de apelar, en su afán de explicar la transformación de un órgano linfoide en mieloide o viceversa—cosa de frecuente ocurrencia en las leucemias, por ejemplo—a colonizaciones o metastasis por vía sanguínea o linfática de los elementos correspondientes en el sistema antagónico, hecho que no ha sido comprobado, por cierto.

En buena cuenta, la divergencia estriba en la limitación de la histogénesis en el tiempo; los unicistas la suponen con-

tinua del embrión al adulto, partiendo de una célula madre y pudiendo actualizar virtualidades latentes. Los dualistas —o trialistas o polifiléticos— la restringen a las series linfática, mieloide o monocítica y agregaría aun la eritrocítica, a partir del linfoblasto, mieloblasto y eritroblasto, desarticulados o desconectados de su primitiva fuente, ergo, desaparecida o inútil.

No se concibe, por otra parte, porqué suprimir la función evolutiva al mesénquima, ubicuo y visible, condicionada su heteroplastía por el medio; porqué imaginar pérdida total de actividades que tan vivas fueron en el primer período del desarrollo. Además, y en pro del unicismo, hemos de considerar la existencia de numerosas formas que ligan en gama ininterrumpida los estados finales con su origen, admitiendo que en el adulto, así como en el embrión, se efectúan, aunque en distinta medida, idénticas transformaciones al influjo de causas normales o patológicas.

En verdad, tampoco reina acuerdo acerca del cétodo ancestral. Querrían hallarlo unos en el endotelio, otros en elementos adventiciales y finalmente algunos, en la célula mesenquimal.

Obligatorio será a los adeptos de la primera concepción tomar como punto de partida un endotelio embrionario, fagocítico, almacenante, hasta cierto punto histiocitario, y nó uno terminal, diferenciado, especializado, puesto que de otro modo habría de concedérsele anaplasias o reversiones sospechosas, incapaz ya de ulteriores cambios. Que yo sepa, no se ha visto tal evolución.

Muchas de las células adventiciales reúnen los caracteres morfológicos y funcionales que demuestran su primitivismo; pero juzgo que su esencia es igual a las mesenquimales repartidas por el conectivo y cuya localización no implica satelitismo forzoso con los vasos.

Creo que la célula mesenquimal es la fuente y el origen de las numerosas especies de la sangre y el conectivo; que persiste multipotente en cantidad variable según la región; que puede multiplicarse en un mismo plano citológico, homoplástico; o bien diferenciarse con intención, heteroplásticamente para conservar la armonía en las complicadas correlaciones orgánicas.

Del ilustre FERRATA, el más destacado campeón del unicismo, recibió la designación de *Hemohistioblasto* aludien-

do a su poder de formar sangre y conectivo. MAXIMOV, unicista también, prefirió el de *célula mesenquimal*, la que a su juicio, difiere en ciertos detalles citológicos de la señalada por el sabio italiano y sus discípulos. Pero uno y otro convienen en su significado potencial. Con distinta denominación, más aludiendo al mismo elemento, diversos observadores, MAS y MAGRO, LANG, SILBERBERG, DOWNEY, FEUILLE, etc. admiten también un origen único.

Este mesénquima fabrica todas las células del conectivo y de la sangre. Y así, según la dirección que le imprimen las causas patógenas, el tejido embrionario hace fibroblastos en las cirrosis, mieloblastos en las leucemias mieloides, linfoblastos en las linfoides, angioblastos en los angiomas, megaloblastos en las Anemias Perniciosas, etc. Digo, pues, que la célula mesenquimática es la madre que origina las demás; que encerrando en sí potencias múltiples, de ella, en series divergentes, proceden las especies que caracterizan las diversas reacciones inflamatorias o neoplásicas; y que los endotelios, forman endotelios, monocitos o, como quieren varios, fibrocitos, dado que su actividad es restringida.

Consideremos ahora qué relación hay entre esta matriz y su descendencia con el sistema reticuloendotelial, tema a *la moda*. Uno de los aspectos peculiares del RES es la propiedad, que ciertos de sus elementos poseen, de almacenar *in-vitum*, por verdadera acción selectiva, pasado el momento primero de la difusión que imbibie casi todo aquello puesto en contacto con la solución. Por la forma de los granos incluidos se les clasificados en grupos: *Cromófilos*, los histiocitos, los endotelios y los fibrocitos; *cromótopos*, los leucocitos granulosos, los linfocitos, las células cebadas y las plasmáticas, y una porción muy considerable de los monocitos.

Enumerando DORA BOERNER PATZELT los momentos del almacenamiento según resultan de las experiencias de PFEIFFER y de STANDENATE, reconoce que dependen de las propiedades de la sustancia inyectada, de su carga eléctrica, del grado de dispersión, de la cantidad y concentración, de la vía de introducción, del número de inyecciones, del tiempo transcurrido entre éstas y la observación, de la especie animal, del estado de las células, etc.

Gracias al método de tinción vital, me fué dado reconocer la transformación que se opera en la erupción verrucosa,

en especial el tránsito del histiocito—endotelio al endotelio definitivo. Juzgo que una técnica bien reglada permite obtener resultados seguros, deducir consecuencias controlables. Sin embargo, como dice la PATZELT, si varía la técnica, empleando dosis elevadas o prolongando su acción por mayor tiempo se consigue no sólo saturar el RRS, bloquearlo, sino producir depósitos en elementos extraños al mencionado sistema, en parénquimas como el hepático, en tejidos como el neutrófilo, cuyo origen los aparta por completo de las formaciones mesobláticas. Por consiguiente, el solo almacenamiento no precisa en todo caso la naturaleza de lo que se analiza, no le es esencial; erige divisiones artificiales en la familia mesenquimal; desconoce parentescos verdaderos, fragua otros supuestos. La misma autora citada reconoce que el RRS no es un sistema cerrado, aun cuando posee base morfológica de elementos de equivalencia funcional. RUDOLF JAFFÉ, al criticar el concepto del sistema, sostiene que en el funcionamiento de los órganos aislados o del organismo en conjunto, el mesénquima activo desempeña papel de extraordinaria importancia; que no es lícito desmembrarlo y con trozos de él constituir una entidad.

* * *

Si las ideas que me guiaron en el estudio de la Fiebre Grave fueran verdaderas, en síntesis unitaria, deberían aplicarse a las manifestaciones eruptivas y obtener en las verrugas cuadros parecidos, reacciones análogas a las que ostentan los órganos hematopoyéticos, naturalmente predestinada la reacción mesodérmica por el ambiente. El resultado de la labor en los últimos días, hecha en colaboración con A. DIAZ UFANO, parece darme la razón,

Refiero sólo los hechos principales. En su estado inicial, desdeñando aquellas lesiones epidérmicas descritas por COLLE y por mí, que representan episodios de valor secundario a mi entender. El nódulo verrucoso en su principio significa multiplicación rápida de células mesenquimales, diferenciación iniciada hacia la edificación de capilares embrionarios del tipo histiocito—endotelio que ya describí.

En la fase que llamaré de estado, el cuadro histológico exhibe las imágenes clásicas de las descripciones corrientes,

en las que domina lo vascular. La mejor porción del tumor es endotelial, o embrionaria o terminal; justifica la aserción de DA'ROCHA LIMA: proliferación en masa de angioblastos. La formación vascular se descompone en islotes compactos por un tejido en el que hay fibrocitos, haces colágenos, células cebadas histioides, células plasmáticas, algunas con dos núcleos leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos; y como matriz, células del mesénquima y su descendencia inmediata, histiocitos.

Al marchitarse el botón se acentúan, los fenómenos degenerativos de los distintos elementos; pycnosis nuclear, trombosis de los pequeños capilares, disminución de su luz, oclusión de muchos de ellos por colapso de las paredes, edema intersticial. Pero predomina en la tercera fase una abundantísima infiltración de eosinófilos, aunque no estén en exceso en la sangre.

Un esquema, como tal rígido, sería el siguiente:

Primera fase (inicial): Predominio de células mesenquimales, angioblastosis incipiente.

Segunda fase (de estado): Predominio de endotelios, embrionarios o definitivos, células mesenquimales en corto número.

Tercera fase (de regresión): Involución de los vasos, numerosos leucocitos extravasculares.

Por lo descrito se deduce que la reacción mesenquimática en los órganos hematoyéticos de los enfermos de Fiebre Grave, tiende a sustituir el tejido propio del órgano-ganglio linfático, bazo, médula ósea, hígado—por una eritropoyesis primitiva que no se acantona en los lugares en que se hacían eritrocitos en la vida fetal, sino que en su reversión alcanza un período anterior, prehepático, embrionario y supongo, que, como tal, se extienda a todo el conectivo.

WEISS ha encontrado formaciones "linfoides" dispuestas en nidos en la piel, el hígado, el riñón y otros órganos, las que a mi modo de ver, son Hemocitoblastos basófilos que originan posiblemente, elementos de la serie roja.

ELLERMANN, en la Anemia Perniciosa, al encontrar algo semejante, y en diversos órganos, habla de una célula de tipo

linfoeritroblástico o *eritrogonia*, capaz de originar por metaplasia normo y megaloblástica, células rojas. Advertiré que la expresión *linfoide* significa: elemento joven, basófilo de la serie hemoglobínica y de ninguna manera perteneciente al grupo linfático.

Es pues la evolución del mesénquima en lo hematopoyético hacia las formaciones rojas; pero coexiste con otras derivaciones mieloides, leucocitarias, fibrocitos, células cebadas histioides, neocapilares, que nos muestran el común origen de todo el complejo.

Las heteroplastías condicionadas quizá por las *necrohormonas* de HABERLANDT—si se prefiere esta modalidad a la mitogenética de GURWITCH—conducen en los órganos hematopoyéticos, presentes y pretéritos, a eritrogonias normo o megaloblásticas, dependiendo una u otra de la virulencia del germen patógeno o de la resistencia del sujeto.

En los verrucomas la diferenciación produce angioblastos, endotelios embrionarios o definitivos y además, monocitos o macrófagos que han de pasar al torrente circulatorio, y también se incluyen productos accesorios conjuntivales a saber: fibrocitos con haces colágenos, células cebadas, células plasmáticas y verosímilmente leucocitos.

¿Podría definirse entonces como eritrogénesis la de los órganos y como angiogénesis la de la piel, y oponer una a otra reacción?

He visto otro modo, que demostraría lo artificial de tal concepción al querer deslindar estrictamente estas dos modalidades.

Me refiero a procesos que histológicamente constituyen verrucomas desarrollados en lugares en los que sólo cabría la eritrogénesis. Aludo a las verrugas internas. En el hilio de los ganglios linfáticos he encontrado nódulos pequeñísimos, en corto número, constituídos por vasos embrionarios, con unas pocas células mesenquimales o histiocitos en el intersticio, imagen comparable a la de la segunda fase de la Verruga

En un mono, sacrificado durante el curso de una infección experimental con *Bartonellas baciliformis*, halló H. NOGUCHI pequeños nódulos verrucosos en el Bazo y en los Pulmones. No obstante las severas críticas de R. STRONG y colaboradores que contradicen las observaciones de varios médicos peruanos, juzgo que éstas corresponden a la realidad.

La reacción mesenquimal no es exclusiva ni en el tiempo ni en el lugar. Eritroblástica cuando trata de reparar la sangre perdida; angioblástica, alérgica o defensiva cuando, como acontece en el Tifus, trata de captar los gérmenes, de preferencia en los vasos cutáneos, en las tentativas de inmunidad.

En un caso de Fiebre Grave encontré en el epicardio y en la atmósfera céuloadiposa de las cápsulas suprarrenales una discreta formación de neocapilares y uno que otro eritrocito extravascular junto con algunas células del mesénquima, fórmula histológica que reúne las dos anteriores.

Una casuística bien estudiada relacionará procesos a primera vista muy disímiles, hallando intermedios entre ambos modos. Los hechos relatados robustecen el significado que les atribuí: las variadas posibilidades evolutivas de un elemento que patológicamente recobra su plena actividad, la multipotencia de que disfrutó normalmente en otras épocas.

Algo más, la oncogénesis se explicaría por desviaciones o detenciones en la vía ordinaria del desarrollo. De no aceptarse esta idea habría de adoptarse por fuerza el concepto favorito de RIBBERT, el de las inclusiones fetales aisladas que tras de largo período de descanso, proliferaran por causas desconocidas. Los *hamartomas* del patólogo alemán se producen a expensas de células primitivas detenidas en su desarrollo, letargo del que más tarde pueden despertar.

Más fácil sería imaginar que existe siempre la raíz del vigoroso árbol mesodérmico y que puede engendrar la multitud de especies conjuntivas.

¿A qué otra explicación genética acudir para entender un hueso con su médula que se halla en un vaso arterial, o un tejido osteoide en un mioma uterino, o un tumor cartilaginoso en el testículo? Los detalles histológicos dejan entrever las etapas, marcan el camino recorrido, señalan el fin. Nada nos dicen del impulso, del móvil interno o externo, teleológico si existe, en la reacción, en el intento de restablecer el equilibrio que la noxa altera venciendo mecanismos regulatorios y lesionando estructuras.

Tiempo es ya de ocuparme de los elementos parasitados. BARTON señaló además de los hematíes, los leucocitos ocupados por los gérmenes; y en efecto, en la sangre periférica se ven algunos monocitos y polinucleares con Bartonellas, encuentro ocasional que quizás en lo que respecta a los primeros se deba a su distinto origen y función.

En la serie ortoplástica hay Bartonellas en los hematíes, acidófilos o polieromáticos, en los normoblastos, oxifílicos o policromáticos y en los eritroblastos basófilos. En la serie heteroplástica o megaloblástica, desde el megalocito hasta el *promegaloblasto basófilo*.

En los órganos hematopoyéticos son los histiocitos los que en su reacción defensiva engloban Bartonellas. Las células de KUPFFER ingieren el mayor número—dije haber observado 12 en una de ellas—. Los histiocitos esplénicos, los de los ganglios linfáticos, los de la médula ósea y también los megacariocitos están parasitados. Así mismo los endotelios embrionarios de todos estos órganos. Nó los definitivos que forman la mayoría de los capilares del cuerpo.

Me ha parecido encontrar alguna célula mesenquimática parasitada, lo digo con cierta duda y más bien estoy inclinado a juzgar algo diferenciado elemento, ya histiocitario.

* * *

Habría querido completar el estudio anatomopatológico de la Enfermedad de CARRION en sus dos formas, grave y leve; determinar las alteraciones de la anemia ortoplástica que sólo conocemos por atisbos en el cuadro hemático, en una que otra punción ganglionar, en algún ganglio extirpado.

Los buenos resultados obtenidos por INTROZZI en la punción esplénica, hecha naturalmente con técnica rigurosa, sin riesgos según asevera el autor, facultan el empleo de esta operación. Igualmente, trepanados los huesos, suministrarían fragmentos de médula para el estudio; podrían practicarse biopsias de piel, ganglios linfáticos, tejido celular. En la Fiebre Grave falta revisar órganos con posible reviviscencia de actividad hemoformadora.

Hace ya tiempo indiqué la similitud de las lesiones histológicas de la Verruga con las de otras afecciones: Tifus exantemático, Fiebre de las Montañas Rocallosas, etc., en las que el endotelio lesionado prolifera de modo variable según el agente. Gracias a esta idea directriz, busqué y hallé la Bartonella en el verrucoma y en otros órganos. Se debe investigar no sólo lo que pasa en el mesénquima sino observar otros tejidos que secundariamente han de sufrir por correlación. Saber cuáles son las finas lesiones de los vasos de los centros nerviosos; cuál la reacción glial; cuáles las alteraciones de las células del neuroeje.

Atención especial merecen los órganos endocrinos.

* * *

¿Cómo explicar la forma de la Anemia, simple o perniciosa, que imprime a la enfermedad determinado carácter benigno o maligno? ¿Virulencia del germen? ¿Resistencia del paciente?

PINEY habla de predisposición constitucional en la Anemia Perniciosa para la causada por el Botriocéfalo en especial, llamando la atención sobre el hecho de que "Solamente un tanto por ciento muy pequeño de las personas infestadas con dicha tenia presenta Anemia Perniciosa, sin que existan diferencias entre los vermes de los casos con perniciosa y de los que no van acompañados por ella. Por tanto la diferencia ha de encontrarse en el huésped." Cita las observaciones de MEULENGRATH sobre la incidencia familiar del mal y lo relaciona con la herencia, sumamente común en varias enfermedades nerviosas, hecho-recalca- de especial interés cuando se recuerda la frecuencia de trastornos nerviosos en la Anemia perniciosa.

En los focos de Verruga se observan, simultáneamente, las formas grave y leve en personas de la misma raza, sexo, edad y familia, indiferentemente, lo que haría pensar en infecciones de la misma cepa microbiana con reacciones diversas.

Si por otra parte admitimos como determinante el factor constitucional, ignorando su esencia o sus manifestaciones, desearíamos reconocer los signos de previsión, las sospechas de falencia del aparato hematopoyético.

Refiere PINEY el caso de un individuo con 4'500,000 hematíes por milímetro cúbico, con 101 % de hemoglobina; valor globular, por consiguiente de 1.12 y en el que de ningún modo se hubiera pensado en Anemia Perniciosa, y que tres años después de este primer examen hematológico moría con los signos típicos del mal. Sólo pues el valor globular habría señalado la fragilidad del sistema productor de sangre.

Convendría investigar, como dato anamnésico imprescindible, si el valor globular ha sido alto, lo que tal vez podría hacer presumir la evolución ulterior de la enfermedad.

En los apuntes del inolvidable CARRION, recogidos piadosamente por sus compañeros, se alude a estos puntos en los términos siguientes: "La edad, sexo, raza, etc., no tienen la menor influencia en la producción de la Verruga; no obstante, haré saber que así como hay personas refractarias a ella, hay también predisposiciones individuales que favorecen en alto grado su desarrollo, y a las que vienen a agregarse las fatigas, el estado de debilidad en que se encuentran algunas personas, sea por su propia constitución, sea por enfermedades anteriores y, por último, la falta de aclimatación en las localidades en que reina la enfermedad".

*
*
*

El poco favor de que gozan los estudios anatómo-patológicos se debe en gran parte a que no se considera sino lo estático, o a que se observan los fenómenos tales como se presentan en su complejidad, sin tratar de establecer los lazos genéticos, ni pretender interpretar su significado. El material humano en lo que nos ocupa es escaso y, por otra parte, sólo se consiguen estados terminales. Una patología sin experimentación está condenada a la esterilidad. La Patología comparada y la Experimental nos han de informar sobre puntos controvertibles, ampliando nuestro horizonte, dado que la humana, más restringida, no nos lo brinda.

Así, LAUDA describió la Anemia Perniciosa de las ratas que sobreviene poco después de ser esplenectomizadas; pero sin demostrar la existencia de un virus causal.

MARTIN MAYER tratando con el Bayer 205 (Germanin) animales de la especie dicha, infectados con Tripanosomas,

observó una anemia grave con numerosas inclusiones cocoides, bacilares o en palanqueta.

MARTIN MAYER, WERNER BORCHARDT y WALTER KIKUTH asimilaron estas formaciones a las Bartonellas de la Fiebre de la Oroya y creyeron que la intervención quirúrgica-extirpación del Bazo- desencadenaba una infección latente. La anemia obtenida era de tipo grave, con disminución de los hematíes a menos del cuarto de lo normal; de la hemoglobina, al tercio y aumento del valor globular. Numerosos parásitos en los hematíes, anisocitosis, poiquilocitosis, anillos de Cabot, muy pocos cuerpos de Jolly, normoblastos y sombras semilunares. En el período regenerativo, normoblastos, macroblastos y megaloblastos, policromasia, numerosos cuerpos de Jolly, abundantes plaquetas y leucocitos que simulan leucemia, monocitos y figuras de fagocitosis.

Al examen histológico, hemorragias puntiformes en los Pulmones y el Riñón, focos bronconeumónicos, aunque no constantes; en el Hígado, necrosis e infiltración leucocitaria. Ausencia de Bartonellas en los órganos internos.

Condición *sine qua non* para que apareciera la enfermedad fué la esplenectomía y cuando no era total, cuando se dejaba una porción, el octavo o menos aún de la viscera, la infección latente en la mayoría de los animales no se manifestaba con fenómenos mórbidos. Esto demuestra plenamente el poder defensivo del Bazo. Infectaron con sangre parasitada, por vía intracardiaca, ratas curadas previamente de posible Bartonellosis espontánea y esplenectomizadas; fracasaron, en cambio, en otros animales: monos, perros, conejos, cobayas y aves. Emplearon con fin terapéutico muchos arsenicales de los que el Neosalvarsán y el Arsalyt dieron los mejores resultados. Cultivaron la Bartonella muris, es el medio de NOGUCHI, hasta la tercera generación.

He extractado lo esencial de los meritísimos trabajos de los tres autores que cito, cuya lectura, por la doctrina y los datos consignados, juzgo indispensable para los investigadores de nuestra Patología. Comparando la Anemia Perniciosa experimental de aquellos roedores con la de CARRION lógicamente fueron compelidos los patólogos mencionados a ensayar los mismos métodos en la Verruga.

Desearía llamar la atención sobre la terapia arsenical;

parece justificado el tratamiento que preconizó el profesor ARCE tiempo ha.

Y aún a riesgo de que se me tache de que abogo *pro domo mea*, de que me ocupo de nimiedades, insisto sobre la morfología de las Bartonellas. Los investigadores citados describieron la *B. muris* como puntos cromáticos muy finos, bacilos, palanquetas o diplococos muy tenues y, casi siempre, con barras pálidas y dispuestos en cadenas cortas. Al morir el huésped, se aglomeran, palidecen y se transforman en pequeños corpúsculos.

Las planchas — una en colores y otra microfotográfica — del último trabajo de los sabios alemanes pueden compararse con la dibujada por el profesor ALZAMORA para ilustrar mi trabajo de colaboración con el doctor BATTISTINI. De la multitud de inclusiones de todo tamaño, de esférulas que pueblan los elementos sólo es inobjetable la halteroidea, la bisomática o la palanqueta: los dos puntos cromáticos y su barra de unión.

Desde el punto de vista de la Patología General las semejanzas de la afección murina con la humana son mayores que las anotadas. Ratas esplenectomizadas que hacen una enfermedad benigna; otras, la mayoría, que perecen antes de dos semanas; algunas, que a pesar de la anemia grave, sanan, y unas pocas, con escasas Bartonellas, lo que equivale a formas abortivas.

MARTIN MAYER y WALTER KIKUTH aplicaron entonces las nuevas ideas al problema etiológico de la Verruga Peruana y consiguieron, cuarenta años después de la muerte de CARRION, producir experimentalmente la llamada Fiebre de Oroya o sea la Anemia Grave usando como material de inoculación un botón cutáneo del hombre y también en los monos obtuvieron resultado vario: dos monos con Anemia Grave, febril, y tres con pocas Bartonellas en la sangre. En cambio, la sangre con germen verrucoso se mostró inactiva, hecho notable que trae a la mente los resultados de STRONG, negativos igualmente, y en los que se basó para afirmar la dualidad.

La esplenectomía parece que influye en el desarrollo de las verrugas, siendo más grandes en los monos privados de Bazo.

Los autores alemanes han indicado las dos condiciones posibles de infección. Una concerniente al germen: quizá no

son transmisibles todos los estados evolutivos de la *Bartonella*. Otra al terreno: constitución, aminoramiento de las defensas por ablación del bazo en las experiencias o por pre-ocupación del retículo endotelio, mejor dicho del mesénquima por otros virus tal vez la malaria, en el hombre.

Los trabajos de H. NOGUCHI, ejecutados contemporáneamente con los que refero, minuciosos y pacientes, versan en gran parte sobre la Microbiología de la Verruga. En el punto que considero ahora, distingue tipos de infección del *Macacus rhesus* según las susceptibilidades individuales a la *Bartonella baciliformis*: 1) — afección grave o fatal caracterizada por anemia extrema, semejante a la Fiebre de la Oroya del hombre. 2) — condición relativamente benigna, con anemia moderada o sin ella, acompañada de lesiones cutáneas localizadas, análogas a las verrugas humanas. 3) — enfermedad sistemática leve, que atañe a la sangre y a los ganglios linfáticos. Con hematíes parasitados, aunque escasamente. Admitía NOGUCHI además, que la gravedad de la infección, en muchos casos, se debía a virulencia exaltada. En el chimpancé produjo reacciones locales a la inoculación aunque menores que en el *M. rhesus*, ligera fiebre y en la sangre pocos parásitos.

*
**

Tales son los resultados conseguidos últimamente en el estudio del terreno, por lo menos en sus lineamientos generales, en el concepto integral de la afección, en los medios defensivos de que dispone el organismo. Y desde el punto de vista de la Patología Comparada advertimos cómo hay especies parasitadas sin lucha aparente entre germen y huésped en las condiciones habituales. Tenemos ejemplo de este último y que nos interesa doblemente, primero por referirse a un vertebrado inferior, a un reptil, lo que nos muestra la amplia distribución de esta clase de hemoparásitos y después por que se trata de un probable habitante, él o especies afines, de zonas verrucosas. Hablo del *Tropidurus peruvianus* (Lesser) en cuya sangre halló el Dr. WEISS una especie de *Bartonella* semejante a la *B. baciliformis*.

*
**

Aceptamos hoy que el agente causal de la Enfermedad de CARRIÓN es la *Bartonella bacilliformis*, que se encuentra tanto en la sangre como en los órganos hematopoyéticos o en los nódulos cutáneos.

Pero, ¿las reacciones producidas son obra exclusiva de ella? ¿Qué papel desempeñan los gérmenes que a menudo la acompañan, los bacilos similitíficos, el *Bacillus peruvianus* de Noguchi, los estafilococos, el colibacilo, los tíficos y paratíficos, el seudodifteroide, el neumococo tipo II, aislados estos últimos por BATTISTINI?

¿O entre la *Bartonella* y algunos de ellos, tal vez los paratíficos existe el mismo nexo que según KUCZYNSKY hay entre la *Rickettsia* y el *Proteus*?

Las verrugas o seudoverrugas de DA ROCHA LIMA sin *Bartonellas* posiblemente nos dicen que la reacción de que hemos tratado nos es función exclusiva del germen.

* * *

Los trabajos a que he aludido y mi propia, ínfima contribución, pertenecen al dominio de lo especulativo. Representan anhelo de conocer, tendencia constante a llegar al origen de las cosas, de obtener la verdad, sin duda atraídos por la Verdad Absoluta.

Y por diversas e intrincadas vías, obedeciendo a un imperativo, vamos hacia la Luz lejana. Pero contando con pocas fuerzas y vista escasa, apelamos a compañeros que nos animen si flaqueamos, a guías avezados que nos muestren las rutas.

Emprender el camino aislados acusa muchas veces jactancia, tolerable acaso a un PICO DE LA MIRANDOLA que supo hablar de *omni re scibili*.

En cuanto a la utilidad inmediata de la obra la ignoramos. Para aquietarnos, recordamos los largos años que mediaron del minuciosísimo estudio de seres reputados viles: vermes, insectos, microbios- al conocimiento del papel que juegan en la producción de enfermedades. O nos resignamos pensando en la infructuosa labor de tantos que buscaron signos que distinguieran lo sano de lo enfermo.

Guardo reconocimiento perenne a la Facultad que en tan altísimo grado me honra y a quienes fueron o son, ejemplo, estímulo o ayuda.

BIBLIOGRAFIA

Sólo figuran aquí aquellas publicaciones no consignadas en la excelente revista del Dr. Hermilio Valdizán que, con el título de "Apuntes para una bibliografía peruana de la Enfermedad de CARRION", se insertó en los Anales de la Facultad de Medicina de Lima. Oct. 1º 1925 o en el tratado de MENSE-Handbuch der Tropenkrankheiten. T. IV 1926. Leipzig. Artículo: Verruga Peruviana. H. da Rocha Lima.

- ALDANA Luis G. — Bacteriología de la Enfermedad de CARRION
Tesis. Lima, 1929.
- ARON, Max. — L'origine du sang dans le foie embryonnaire
chez les mammifères. Paris 1922.
- ASCHOFF, L. — Das retikulo-endotheliale System.
Handb. d. Krankh. des Blutes. T. II. Berlín
1925.
- ASKANAZY, Max — Knochenmark. Henke & Lubarsch.
Handb. der spez. path. Anatomie. T. I-2,
Berlín 1927.
- BATTISTINI, T. — Contribución al estudio de la Verruga Peruana.
Anal. de la Fac. Med. Lima. Oct. 1º
1925.
- „ — Contribución al estudio de la Verruga Peruana.
Anal. de la Fac. de Med. Lima. Nº 4-6
1927.

- BATTISTINI, T. y WRISS, P.—Contribución al estudio de la Bartonella muris. Lima. 1926.
- BISCEGLIE, V. y JUHASZ-SCHAFFER.—Die Gewebezüchtung in vitro. Berlín 1928.
- BOERNER-PATZELT, D., GORDEL A. y STANDENAHT, F.—Das Reticuloendothel. Leipzig. 1925.
- BUNTIN, C. H.—The granular leucocytes. Special Cytology. Nueva York. 1928.
- BUHRGER, M. — Sekundäre Anämie, Chlorose. Schittenhelm. Handb. der Krankh. des Blutes. T. II. —1925.
- CAFFIER, P. — Die Prospektiven Potenzen des normalen Menschenblutes. Arch. f. exper. Zellforschung. Vol. VI. Jena 1928.
- CAPOCACCIA, Mario — L' apparato reticolo endoteliale. Haematologica. Fasc. IV. Pavia—1927.
- CARREL, A. and EBELING, A. H. — The fundamental properties of the fibroblast and the macrophage. Journ. of. exp. med. V. 44. nos. 2-3. 1926.
- CARRION, Daniel A. — Apuntes sobre la Verruga Peruana. Anal. de la Fac. de Med. Lima. Oct. 1º 1925.
- CATANIA, Vito. — La struttura del nodulo linfatico. Haematologica. Fasc. III. Pavia 1927.
- DI GUGLIELMO, Giovanni — La patologia e la clinica del sistema reticolo endoteliale. Haem. Fasc. VI. Pavia. 1926.
- „ — Sulla natura e sul significato dei prepolimerocito. Haem. Fasc. II. Pavia 1928.
- „ — Le eritremie. Haem. Fasc. IV. Pavia. 1928.
- „ — La patologia e la clinica del sistema reticolo endoteliale. Haem. Fasc. IV. Pavia. 1928.
- DOFLEIN, F. REICHENOW, E. — Lehrbuch der Protozoenkunde 5º ed. Berlín. 1927-1929.
- FABRIS, Angiolo. — Osservazioni sopra le eterotopie mieloidi negli avvelenamenti da saponina. Haem. Fasc. III. 1926.—Fasc. II 1927. Pavia.
- DOWNEY, Hal. — The myeloblast. Special Cytology. Nueva York. 1928.
- FERRATA, Adolfo. — Le emopatie. Vol. I, 1918. Vol. II, 1923. Milan.
- FISCHER, Albert. — Gewebezüchtung. Munich. 1927.

- FONTANA, Alfredo. — Genesi, funzione e morfologia dei megacariocito nel sangue periferico delle leucemie mieloidi croniche. Haem. Fasc. II. Pavia. — 1929.
- „ — Mielosi eritemica pseudoaplastica. Haem Fasc. III. Pavia 1929.
- FONTANA, Luigi. — Contributo allo studio delle cellule istioidi circolanti in varie emopatie Haem. Fasc. I. 1926.
- GANDOLFO, Silvia. — A proposito della genesi e del meccanismo di formazione delle cellule gigante midollari. Haem. Fasc. II. Pavia 1929.
- GREPPI, Enrico. — Anemia perniciosa ed emopatie infettive. Haem. Fasc. III., Pavia. 1927.
- GURWITSCH, A. — Das problem der Zellteilung physiologisch betrachtet. Berlin, 1926.
- HENSCHEN, Folke. — Blutbildende Organe. Handb. d. spez. path. Anatomie d. Haustiere. T. V. 1° Berlin, 1929.
- HERZOG, Georg. — Ueber die Bedeutung der Gefäßwandzellen in der Pathologie. Klinische Wochenschrift. Nos. 15 — 16. 1923. Berlin.
- INTROZZI, Paolo. — Mielosi globale pseudoaplastica. Haem. Fasc. I. Pavia 1926.
- „ — La funzione fagocitaria dei megacariocito. Haem. Fasc. II. Pavia 1929.
- „ — La puntura della milza nella anemia perniciosa progressiva. Suo valore diagnostico. Haem. Fasc. V. Pavia. 1929.
- JAFFE, Rudolf. — Begriff und Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems. Deutsche Med. Wochens. N° 6. Berlin. 1929.
- JIMENEZ DE ASUA. — Los leucocitos eosinófilos y la eosinofilia Madrid. 1920.
- „ — Sobre el origen de las células eosinófilas del tejido conectivo. Lib. en honor S. Ramón y Cajal. T. II. — Madrid. 1922.
- JIMENEZ DE ASUA, F., KUHN, M. G. y TORINO, A. — Salvarsán y sistema reticuloendotelial. Citado en Centr. f. allg. Path. und path. Anatomie. N° 4. Berlin. 1929.

- KATSUNUMA Seizo. — Intrazelluläre Oxidation und Indophenol-Blausynthese Jena 1924.
- KIKUTH, WALTER. — Studien zur Bedeutung der Milz als Abwehrorgan bei Infektionskrankheiten. Klinische Wochenschrift. N° 6 Berlin. 1927.
- „ — Bartonella canis. Centr. f. Bakt. und. Parast. Originale. 1929.
- KIYONO, K. — Die Vitale Karminspeicherung. Jena 1914
- KREIBER, L. — Die prospektiven Potenzen des menschlichen Lymphocyten. Arch. f. exper. Zellforsch. T. VIII. Fasc. II. 1929.
- KUCZINSKY, Max H. — Die Erreger des Fleck und Felsenfiebers. Berlin 1927.
- KRUMBHAAR, E. B. — The Erythrocyte. Special Citology. Nueva York. 1928.
- LAMBIN, Paul. — Recherches sur le role hematopoiétique du système reticulo-endothéliale. Haem. Fasc. IV. Pavia 1927.
- LAPIDARI, Mario. — La genesi e l'evoluzione della cellula gigante di Bizzozzero. Haem. Fasc. II. Pavia 1929.
- LANG, F. D. — Ueber die Blutstammzellen. Arch. f. experim. Zellforsch T. VIII. Jena. 1928.
- LEGA, Giulio. — Ricerche sulla genesi megacariocitica delle piastrine in base alle alterazione prodotta dall' asfissia nella crisi sanguinea. Haem. Fasc. II. Pavia. 1928.
- LEWIS, W. A. — The transformation of mononuclear blood cells into macrophages, epithelioid cells and giant cells. Arch. f. exper. Zellforsch. Vol. VI. Jena 1928.
- LUBARSCH, O. — Pathologische Anatomie der Milz. Handb. d. spez. Pathol. Anatomie. T. I p. II. Berlin 1927.
- MACKENHENIE, D. — Un colorante y fijador de Azul de Toluidina. Arch. asoc. peruana p. progreso de la Ciencia. T. II. Fasc. 2. Lima. 1922.
- MC. JUNKIN, F. D. — The fagocytic activity of vascular endothelium of granulation tissue. The Amer. Journal of Pathology. Vol. VI. N° 6. 1928.

- MARSCHALL, H. & WOLBACH, S. B.** — Studies on rickettsial-like microorganisms in insects. *Journal of Med. Resch.* N.º 3 Marzo 1924. Boston.
- MATARESE, V.** — Contribuzione al conocimiento d. cellule adventiziale *Arch. per. le Scienze Med.* Vol. 52. 1928. *Central. f. allg. Path. und path. Anatomie.* Vol. 45. N.º 7. 1929.
- MATAYO, Nogaró.** — Studies über die Gewebsmastzellen. *Cent. f. Allgem. Path. und path. Anatomie* Vo. 43 N.º 7, 1928..
- MAS Y MAGRO, F.** — Las células mesenquimatosas polimorfos de la médula ósea estudiadas por un método de sensibilización intra vitam de sus formaciones mitocondriales. *Arch. p. exp. Zellforsch.* Vol. VI. Jena. 1928.
- „ — Histogénesis de la sangre I. Las células polimorfos de la sangre de los vasos primitivos en el embrión del pollo. *Arch. de Cardiología y Hematología.* Nov. 1926. N.º 11. Vol. VIII. Madrid.
- „ — Metamielocitos neutrófilos y metamielocitosis. *Arch. de Cardiología y Hematología.* Vol. VII.—N.º 2 Feb. 1926. Madrid.
- MAXIMOV, Alex.** — *Bindegewebe und Blutbildende Gewebe* Berlín 1927.
- „ — The Lymphocytes and plasmacells. The macrophages or Hystiocytes. *Special Cytology.* Nueva York. 1928.
- MAYER, Martin & KIKUTH, Walter.** — Zur Aetiologie und Einheit der Verruga peruviana und des Oroyafiebers. *Abh. a. d. Gebiet der Auslandkunde.* Vol. 26. Serie D. Medicin Bd. 2.
- MAYER, Martin; BORCHARD, Werner und KIKUTH, Walter.** — Die durch Milzextirpation auslösbare infektiöse. Rattenanämie *Arch. f. Schiffs und Tropen. Hygiene.* Vol. 31 N.º 4. Leipzig. 1927.
- MOELLENDORF, Wilhelm von.** — Die Ortliche Zellbildung in Gefäßwänden und Bindegewebe. *Munchen. med. Wochin.* V. 74, N.º 4. 1927.
- MONGE, Carlos.** — La Enfermedad y la Muerte de CARRION. *Anal. de la Facultad de Medicina.* Oct. 1.º—, 1925. Lima.

- MORONE, Giovanni. — Di alcune osservazioni sulla genesi e sulla funzione fagocitaria dei megacariociti. Haem. Fasc. II. Pavia 1928.
- NABGELI, O. — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 4 Ed. 1923 Berlin.
- „ —Allgemeine Embriologie, Morphologie und Biologie der Blutzellen und der Blutbildende Organe. Hand. der Krank des Blutes. Schittenhelm. T. I. Berlin 1925.
- NOGUCHI, Hideyo & BATTISTINI T. — Etiology of Oroya Fever. Journal of exp. med. Junio 1.º 1926.
- NOGUCHI, Hideyo. — The etiology of Verruga Peruana. Journal of Exp. med. Enero 1.º 1927.
- „ —Etiology of Oroya Fever. Journal of exp. med. Oct. 1º 1928.
- NOGUCHI, Hideyo; SHANNON, R. C.; TILDEN and TYLER, R. C. — The insects vector of OROYA FEVER. Journal of exp. med. N.º 6 1929.
- OCCHIONI, Pietro. — Il sistema organico dei macrofagi. Haem Fasc. VI. Pavia 1927.
- PAPPENHEIM, Artur. — Morphologische Hämätologie. Leipzig. 1918.
- PINKEY, A. — Recientes adquisiciones en Hematología. Trad. Madrid 1928.
- PITTALUGA, Gustavo. — Enfermedades de la Sangre. Madrid 1922.
- RAMÓN y CAJAL, S. y TELLO y MUÑOZ, J. F. — Elementos de Histología normal y de Técnica micrográfica. Madrid. 1928.
- RIBBERT, Hugo. — Geschwulstlehre. Bonn. 1924.
- RIBEYRO, R. E. — Sur la Verruga Peruana. Bull. de la Soc. de Path. Exotique T. XI. N.º 6 1927.
- ROCHA LIMA, H. Da. — Ueber Verrugaähnliche Ektakungen (Pseudoverrugas) Abh. a. d. Gebiehd d. Auslande Kunde. Hamburgische Universitât. Vol. 26 serie D. V. Med. 2.
- „ —Verruga peruviana und telangiektatische granulome Arch. Sch. und Tropenhygiene N.º 10 1925. Leipzig.
- „ —Verruga peruviana in Mense. Handb. de Trop. V. 4. 1926 Leipzig.

- ROSENOW, E. — Enfermedades de la Sangre. Trad. Barcelona 1927.
- SACKS, Benjamín. — The reticulo endothelial system. *Physiological Review*. V. 6 1926.
- SALAMANCA, F. Enriquez de. — Compendio de Hematología. Madrid. 1928.
- SCHAUMANN, O. & SALZMANN, F. — Die Perniciöse Anämie. *Handb. de Krank. des Blutes u. d. blutbild. Organe* T. II. 1925. — Berlin.
- SCHILLING V. — Angewandte Blutlehre für Tropenk in Mense. *Handb. d. Tropenk.* T. I. Leipzig. 1924.
- SORGE, Giuseppe. — Le infezione da "Bartonelle" dell' uomo e degli animali *Biologie Medicale*. N° 1929.
- SILBERBERG, Martin. — Das Verhalten des aleucocytären und vital gespeicherten Körpers gegenüber der eininfektion als Beitrag zur Entzündungs und Monozitenlehre. *Anal. in Central b. f. allg. Path. und path. Anatomie* T. 46. — 1 — 1929.
- SPIELMEYER, W. — Histopathologie der Nervensystems. V. I. — 1924. Berlin.
- STERNBERG, Carl. — Blutkrankheiten. Die Lymphknoten. *Handb. d. spez. path. Anatomie und Histologie*. Henke & Lubarsch. T. I. — p. 1. Berlin 1929.
- VALDIZAN, Hermilio. — Apuntes para la Historia de la Verruga peruana. *Anales de la Facultad de Medicina*. Oct. 1.º 1925. Lima.
- VAUCEL, M. — Differentiation immunologique de deux races de Bartonella muris. *Bull. de la Soc. de Path. exotique*. N.º 9. 1929. Paris.
- VILLA, Luigi. — Le eritropatie primitive nell quadro delle emopatie. *Haem.* 1929. Fasc. II. Pavia.
- „ — Descrizione de un reperto morfologico riflettente un fenomeno biochimico, nei megaloblasti. *Haem Fasc. III.* 1929. Pavia.
- „ — Ulteriori reperti sul fenomeno della acidofilia nucleare primitiva nella serie emoglobinica. *Haem. Fasc. IV.* 1929. Pavia.
- WEISS, Pedro. — Hacia una concepción de la Verruga Peruana. Tesis 1927. Lima.

- „ Sobre inclusiones encontradas en los eritrocitos de algunas lagartijas. ¿Una nueva Bartonella?. Anales de la Facultad de Medicina, N° 4. 1927. Lima.
- WOLBACH, S. BURT, TODD, JOHN L. AND PALFREY, FRANCIS W. — The etiology and pathology of Typhus. Cambrige, Mass. 1922.
- VERRATI, E. — Infiamazione. Trat. di Anatomia Patologica de Pio Foà. Torino.
- URTUBEY, LUIS. — Centrosoma y mitocondrias en los eritroblastos de los mamíferos. Arch. de Cardiología y Hematología Vol. VII. N. 1. 1926. Madrid.
- WENYON, C. M. — Protozoology. — 2 vol. Londres. 1926.

