

CUERPOS DE INCLUSION EN LAS CELULAS HEPATICAS DE ENFERMOS MUERTOS CON FIEBRE AMARILLA *

I. COSTERO

Académico de número

R. CÉSPEDES y R. BARROSO-MOGUEL

ANTECEDENTES

Las alteraciones histológicas producidas por el virus de la fiebre amarilla en el hígado de los enfermos fueron descritas por: Da Rocha Lima (1912), Hudson (1928), Torres (1928), Klotz y Belt (1930) y Hoffmann (1928, 1937). En general, esas alteraciones son semejantes a las de la atrofia amarilla aguda, a tal grado que se necesita considerable experiencia para no equivocarse el diagnóstico cuando se dispone solamente de preparaciones microscópicas teñidas con los métodos rutinarios.

La fiebre amarilla produce las principales lesiones anatómicas en el hígado, donde afecta de modo casi exclusivo a las células parenquimatosas, mientras que son poco o nada alterados los vasos sanguíneos, las células de Kupffer, los canalículos biliares y la trama conjuntiva. Se pueden notar pequeñas hemorragias diseminadas por el parénquima hepático, pero no hay infiltración inflamatoria primaria. Resulta muy importante, para establecer el diagnóstico diferencial, el que las primeras células degeneradas y las que presentan lesiones más intensas ocupen la porción intermedia de los lobulillos, donde siempre hay esteatosis de variable amplitud e intensa necrosis con coagulación de las proteínas. De ordinario, aun en los casos más avanzados, quedan algunas filas de células parenquimatosas bien conservadas en torno a los espacios porta y a las venas centrales. De estas células parte la regeneración del hígado en los casos no fatales de la enfermedad, según ha podido comprobarse mediante biopsias seriadas y en los animales de experimentación.

* Trabajo reglamentario leído en la sesión del día 10 de junio de 1953.

La porción central de los lobulillos suele desintegrarse a consecuencia de la necrosis; se pierden las trabéculas y quedan muchas células separadas de sus vecinas por estrechos espacios dependientes de los capilares sinusoides. En muchas de las células así alteradas es fácil descubrir masas grumosas de forma redondeada, que se tiñen con la eosina, que alcanzan tamaño semejante al del núcleo, y que representan porciones necrosadas del citoplasma. Estas masas acidófilas, descritas en los trabajos de Bablet (1936, 1937), se conocen con el nombre de cuerpos de Councilman y se consideran prácticamente específicos de la fiebre amarilla. Sin embargo, lesiones idénticas o muy semejantes se encuentran también en la fiebre del Valle de Riff, en quemaduras extensas y en otros procesos patológicos.

Los núcleos de las células hepáticas se alteran con variable intensidad y algunos llegan a desintegrarse o a perder su capacidad para retener los colorantes. Muchas veces se encuentra un material acidófilo especial dentro de los núcleos, que se conoce con el nombre de inclusiones intranucleares de Torres (1928). Se trata de corpúsculos oxífilos, sin estructura interna conocida, rodeados con frecuencia de un halo hialino fraguado en el carioplasma. Su tamaño oscila entre 1 y 4 micras de diámetro, y pueden haber varios en una misma célula. Nicolau, Kopciowska y Mathis (1934) creen que se trata de una reacción del núcleo frente al virus que entró en la célula.

Klotz y Simpson (1927) encontraron, en algunos casos de fiebre amarilla, moderada hiperplasia de las células de Kupffer, la que consideran probablemente asociada con la ictericia. Las células de Kupffer pueden presentar también otras alteraciones no específicas, como degeneración granular, picnosis del núcleo, presencia de bilis o de pigmento férrico en el citoplasma, etc.; de ordinario alcanzan poca intensidad y parecen ser secundarias a las lesiones del parénquima.

MATERIAL Y TÉCNICAS

El material estudiado por nosotros procede de la epidemia de fiebre amarilla desarrollada en Costa Rica durante los dos últimos años. Las autopsias fueron realizadas en el Hospital de San Juan de Dios de la Ciudad de San José por uno de nosotros (Dr. Céspedes), las piezas fijadas fueron teñidas en México (Dra. Barroso-Moguel) y los cortes fueron estudiados por los tres autores de esta comunicación. Muchas técnicas de coloración y de impregnación se probaron con la idea de estudiar la histopatología general de la fiebre amarilla y con la esperanza de que las impregnaciones argénticas (según nuestros informes nunca empleadas en tales estudios) pudieran

proporcionarnos detalles adicionales, sobre todo en relación con la estructura de los cuerpos de Councilman. Inesperadamente, una modificación de detalle en la primera variante de Río-Hortega al método tanoargéntico de Achúcarro demostró granulaciones intracitoplásmicas en las células hepáticas, con todos los caracteres de los llamados cuerpos de inclusión en las enfermedades de virus. La modificación técnica a la que nos referimos consiste simplemente en emplear piezas fijadas en líquido de Zenker, pues parece que el sublimado actúa como favorable mordiente, y en pasar directamente los cortes del tanino al primer baño de plata.

Hasta ahora hemos estudiado cinco casos de fiebre amarilla con la técnica señalada. Sólo en uno de ellos resulta dudosa la presencia de granulaciones intracitoplásmicas en las células hepáticas, deformadas por intensa esteatosis. En cambio, otro presenta hasta 30 células con granulaciones por milímetro cuadrado del corte histológico. Los demás corresponden a grados intermedios de intensidad. Este material es reducido, sobre todo teniendo en cuenta que disponemos de 60 casos perfectamente estudiados, clínica y anatómicamente, por el doctor Céspedes. Pero la lentitud en los transportes, el tiempo que ocupan las coloraciones y otras dificultades no previsibles, han retrasado el desarrollo de este estudio. He aquí la razón por la que nos decidimos a presentar estos resultados preliminares ahora, en espera de que dispongamos de facilidades para ampliar en un futuro próximo nuestro material de observación.

RESULTADOS

En los casos con lesión más intensa, las células hepáticas contienen gran cantidad de granulaciones y éstas aparecen teñidas selectivamente en negro, destacando en forma tan clara sobre todas las demás estructuras que su situación y caracteres generales pueden estudiarse con pequeños aumentos (figs. 1 y 2). Entonces sobresalen estos tres hechos principales: 1º) por todas partes de los cortes se encuentran células granulosas; 2º) estas células granulosas están aisladas entre sí, aun cuando algunas de ellas pueden encontrarse relativamente próximas; pero en este caso quedan siempre entre ellas elementos no granulosos (fig. 2) y 3º) las células hepáticas que contienen granulaciones argirófilas se encuentran situadas con notable preferencia en la porción intermedia de los lobulillos; es decir, justamente donde las lesiones histológicas del hígado son más antiguas e intensas (fig. 1).

Con mayor aumento se descubren otros detalles de importancia. Los núcleos celulares contienen cromatina argirófila en variable cantidad; aun-

que esta cromatina aparece también en forma de granulaciones, la morfología y la disposición de ellas resultan sin duda diferentes a las presentadas por los corpúsculos que llenan el citoplasma de los elementos alterados. En éstos el núcleo queda casi siempre oculto por las granulaciones (figs. 3 A, 6 B C D) y sólo es visible en células relativamente pobres en inclusiones corpusculares (figs. 3 B, 4, 5 A, 6 A B y 7).

Las inclusiones argirófilas de la fiebre amarilla parecen rigurosamente intracitoplásmicas. Aunque alguna vez se distinguen unas pocas aisladas del conglomerado general correspondiente a un célula, se tiene la impresión que no están fuera del citoplasma (figs. 3 B y 6 A). Hasta ahora nunca las hemos visto aisladas en espacios intercelulares ni en la luz de los vasos sanguíneos. Tampoco han sido percibidas dentro del núcleo de las células hepáticas. Casi siempre la densidad de las granulaciones es tan grande que ocupa todo el citoplasma o, lo que es más común, diferentes partes de él con distintos grados de densidad. Debido a esta circunstancia, las células, muy pálidamente teñidas en sus restantes estructuras, presentan formas angulosas, a veces como desgarradas (figs. 3 B, 5 B, 6 A C D).

El tamaño de las granulaciones es comparable al de condriomitos o al de cortos condriocontos, teñidos con inusitada intensidad. Los conglomerados más densos parecen reticulares en algunas ocasiones. Las cavidades de este aparente retículo no sobrepasan el tamaño de dos micras; pero, aun en estos casos, las observaciones con el objetivo de inmersión demuestran que se trata de granulaciones independientes, si bien muy próximas entre sí. Si están aisladas, se las ve en forma de gránulos esféricos, cortos bastones homogéneos o filamentos algo más largos de aspecto arrosariado (fig. 7). Estos bastoncitos son casi siempre curvos y hasta semicirculares, rara vez rectilíneos; dos o tres de los bastoncitos pueden reunirse dejando en el interior la parte cóncava, como dispuestos en torno a una cavidad hasta de 4 ó 5 micras de diámetro. La mayor parte de las veces esta cavidad contiene sustancias grasas. Creemos que si hubiésemos de comparar la morfología de las inclusiones de la fiebre amarilla en las células hepáticas con otras ya conocidas situadas en el citoplasma de las células durante otras enfermedades, el mejor término de comparación lo encontraríamos en las rickettsias.

No hemos visto hasta el momento ninguna relación entre las granulaciones argirófilas que estamos describiendo y los cuerpos de Councilman. Estos cuerpos quedan casi siempre invisibles en las preparaciones teñidas con la modificación al método de Achúcarro usado por nosotros. Sin embargo, a pesar de que las células granulosas se encuentran mezcladas con

las que contienen cuerpos de Councilman, éstos parecen faltar en los elementos granulosos.

Los gránulos más pequeños se ven puntiformes con el objetivo de inmersión, y su tamaño es inferior a una micra. Pero esto es la excepción. Los bastoncitos son mucho más abundantes y alcanzan hasta 5 micras de longitud por 0.3 micras de anchura, dimensión que es menor cuando son moniliformes. Granulaciones y bastoncitos se distribuyen en los acúmulos intracitoplásmicos con notoria irregularidad. No hay tendencia notable a la formación de fascículos, figuras estrelladas u otras que puedan someterse a descripción.

Al estudiar muchas preparaciones con el debido cuidado, se nota una cierta diferencia entre la morfología de las granulaciones que llenan unas células y las menos abundantes que hay en otras. De ordinario, cuando las granulaciones son pocas, se ven también más finas y menos largas. Tal diferencia puede ser un defecto de la técnica, pero lleva a la idea de que las inclusiones corpusculares sufren una cierta evolución morfológica dentro del citoplasma del elemento huésped. Sin embargo, no nos es posible afirmar por ahora si los elementos con pocas granulaciones son los más recientemente infectados, o si, al contrario, representan elementos en los cuales las inclusiones argirófilas están sufriendo un proceso de destrucción parcial. A juzgar por lo que se ve de la morfología de los gránulos y por los detalles perceptibles en las células hepáticas que los contienen, nos inclinamos a pensar que las dos últimas posibilidades enunciadas deben ser ciertas. Es decir, hay células pobres en gránulos diminutos y homogéneos (como en la de la figura 7) que conservan inalterada su estructura, y, por lo tanto, parecen recientemente infectadas. Mientras que otras, en franca degeneración, contienen pocas inclusiones aparentemente fragmentadas (fig. 5 C).

La investigación cuidadosa de muchas preparaciones bien conseguidas nos ha llevado a la conclusión de que algunas células de Kupffer contienen esporádicamente granulaciones idénticas a las que acabamos de describir en los hepatocitos (fig. 8). Estas células aparecen en mucho menor número que las hepáticas afectadas, y nunca hemos tenido oportunidad de ver elementos estrellados de los capilares sinusoides que tuviesen todo el citoplasma ocupado con granulaciones. Por ello interpretamos que, o bien las células de Kupffer retienen corto tiempo los cuerpos de inclusión de la fiebre amarilla, o bien sólo engloban los desprendidos accidentalmente de las células hepáticas destruídas. En cualquier forma, las inclusiones corpusculares objeto de esta descripción no muestran facilidades para desarrollarse en las células del sistema reticuloendotelial del hígado.

DISCUSIÓN

Nos parece que las granulaciones argirófilas encontradas por nosotros en el citoplasma de las células hepáticas, en cinco enfermos que sucumbieron con fiebre amarilla, pueden considerarse como típicos cuerpos de inclusión, cuyo significado debe ser semejante al otorgado a estructuras análogas presentes en los órganos afectados por otras enfermedades, ocasionadas en el hombre y los animales por virus filtrables.

Como es sabido, las enfermedades producidas por virus filtrable se caracterizan morfológicamente, entre otros detalles que pueden demostrarse en las lesiones anatómicas, por presentar casi siempre cuerpos elementales en los frotis, inclusiones corpusculares en las células o ambas cosas simultáneamente.

Los primeros corpúsculos elementales fueron descubiertos en el líquido vesicular de la vacuna por Buist (1886); otros corpúsculos semejantes se han descrito después en la viruela, ectromelia, herpes, varicela, psitacosis, epiteloma contagioso, mixomatosis infecciosa, fibromatosis del conejo, etc. Después de los trabajos de Gordon (1937) y de Mackie y Van Rooyen (1937) se admite que los corpúsculos elementales constituyen el substrato morfológico en los tejidos del virus causante de la enfermedad en cada caso.

Podemos considerar a los cuerpos de Henderson-Paterson (1841) del molusco contagioso como las inclusiones intracelulares descritas por primera vez en enfermedades de virus. Según Lipschütz (1921) tales inclusiones son de tres clases: intracitoplásmicas, intranucleares, e intracelulares, y estas últimas ocupan al mismo tiempo el núcleo y el citoplasma. La interpretación de las inclusiones corpusculares varía en cada caso. La mayor parte de las veces parecen el resultado de una reacción celular específica frente al virus infectante; pero también puede tratarse, en algunas enfermedades, de conglomerados constituídos por corpúsculos elementales.

Los corpúsculos elementales se tiñen con dificultad y casi siempre con el método hematológico de Giemsa o sus derivados. Patschen (1906) empleaba el mordiente para teñir flagelos según la técnica de Löffler, que contiene ácido tánico; también Coles (1929) emplea solución acuosa de ácido tánico como líquido diferenciador para teñir corpúsculos elementales. Nótese que el método de Achúcarro, utilizado por nosotros, necesita asimismo solución acuosa de ácido tánico para fijar selectivamente la plata de Bielschowsky en las estructuras celulares. Morosow (1926) es el único autor que parece haber empleado soluciones argentícas para teñir cuerpos elementales, y también empleaba una mezcla de ácidos fénico y tánico como mordiente.

Los cuerpos de inclusión demostrados hasta ahora en las células mediante cortes histológicos son acidófilos o basófilos; algunos, además, argirófilos. En el cuadro adjunto se presentan los caracteres más importantes de tales inclusiones, cuando se encuentran localizadas dentro del soma en las células afectadas.

Si establecemos ahora una comparación entre los caracteres de los cuerpos de inclusión que describimos antes en las células hepáticas durante la fiebre amarilla, y los recogidos en el cuadro, podemos precisar:

1. Los cuerpos de inclusión de la fiebre amarilla son intracitoplásmicos, como los encontrados hasta ahora en el molusco contagioso, las paperas, la rabia, la vacuna, la viruela, el herpes febril, el linfogranuloma inguinal, la psitacosis, el tracoma y el sarampión.

2. Son argirófilos, como los de Negri en la rabia, los de Da Fano en el herpes febril, los de Gamna-Favre en el linfogranuloma inguinal y probablemente muchos otros en los cuales no se ha probado su posible argirofilia.

3. Los cuerpos de inclusión de la fiebre amarilla parecen morfológicamente rickettsias, como algunos del linfogranuloma inguinal y la psitacosis.

4. Tienen tamaño mediano, semejante a los de Johnson y Goodpasture en las paperas, de Gamna-Favre en el linfogranuloma inguinal, y de Lillie en la psitacosis.

En fin, a pesar de las variaciones morfológicas y de la diversa distribución en las células afectadas, las inclusiones corpusculares de la fiebre amarilla no presentan figuras de segmentación o plasmodiales comparables a las descritas por Bedson y Bland (1932) en los cuerpos de inclusión de la psitacosis. Asimismo, los métodos empleados por nosotros no nos han permitido reconocer, en los cuerpos intracelulares aquí descritos, envolturas semejantes a las encontradas en el molusco contagioso, vacuna, viruela, linfogranuloma inguinal y psitacosis. Tampoco hemos encontrado en ellos estructuras complejas parecidas a las descritas por Ramón Fañanás y Río-Hortega (1918) en los cuerpos de Negri. En cambio, es posible que las variaciones morfológicas de los corpúsculos argirófilos del hígado en la fiebre amarilla representen períodos evolutivos semejantes a los estudiados por varios autores (ver Van Rooyen y Rhodes, 1948) en los cuerpos de inclusión de la psitacosis y del linfogranuloma inguinal.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Una sencilla modificación a la primera variante de Río-Hortega al método tanoargéntico de Achúcarro permite teñir específicamente gra-

PRINCIPALES CUERPOS DE INCLUSIÓN INTRACITOPLÁSMICOS DESCRITOS EN ENFERMEDADES DE VIRUS

Enfermedad	Autores	Tamaño micras	Forma	Localización	Métodos	Año
Molusco contagioso	Henderson-Paterson Lipschütz	20-37	Circulares o piriformes con membrana y contenido granuloso.		Acidófilos	1841 1911
Viruela y vacuna	Weigert Pfeiffer Guarnieri	10	Gránulos compuestos de cuerpos elementales depositados en una sustancia matriz, con halo periférico.			1874 1887 1892
	Catrin Ewing	10	Muriformes.	Epidermis.	Basófilos	1891 1909
Sarampión	Mallory-Medlar		Semejantes a cocos fagocitados		Gram	1920
	Lipschütz	0.2-0.3			Basófilos	1928
	Broadhurst-Cameron-Saurino	Variable	Esferoideales		Nigrosina	1938
Rabia	Negri	0.25-25	Redondeados, con membrana limitante y granos internos simétricos.		Man y Rio-Hortega	1903

Tracoma	Halberstädter y Prowazek	0.25	Corpúsculos con halo, frecuentemente apareados o en halterio.	Conjuntiva ocular.	Giemsa y Heidenhain	1907
	Lindner	0.6-1	Anulares, discoides, oblongos, etc.		1909	
Linfo-granuloma inguinal	Gamna Favre	1-4	Estérulas, conos, halterios, etc. envueltos en una vacuola.	Histiocitos, monocitos y leucocitos.	Basófilos y argirófilos	1923 1924
	Gay Prieto Miyagawa y col.	0.3	Gránulos con cúmulos, cadenas o parejas, parecidos a Rickettsias.		Azurófilos	1927 1935
	Yshimitsu Counts	0.2-3	Variable.		Histiocitos y células neutrófilicas.	Acidófilos
Herpes febril	Da Fano	0.4	Granulaciones solitarias o en parejas, envueltas en un halo.	Células nerviosas y neutrófilicas en el conejo inoculado.	Bielchowsky	1923
	Nicolau	0.1-0.5	Granulaciones regulares.		Nicolau	1937
Psitacosis	Lillie	5-10	Gránulos parecidos a Rickettsias, compuestos por corpúsculos envueltos en una membrana.	Epitelio alveolar, macrófagos y endotelios reticulares.	Giemsa	1933
Paperas	Johnson y Goodpasture	4	Granulaciones regulares.	Múltiple.	Acidófilos	1936

nulaciones intracitoplásmicas en el hígado de enfermos que sucumbieron con fiebre amarilla.

2. Esas granulaciones tienen caracteres morfológicos y tintoriales suficientes para considerarlas en el grupo de los llamados cuerpos de inclusión, propios de las enfermedades producidas por virus filtrables.

3. Los cuerpos de inclusión de la fiebre amarilla ocupan casi exclusivamente las células parenquimatosas del hígado, pero pueden encontrarse también algunas granulaciones semejantes en células de Kupffer.

4. Se trata de bastoncitos cortos, a veces moniliformes, y de granulaciones de menor tamaño y menos frecuentes, parecidos por su morfología, distribución y tamaño a rickettsias. Pero mejor deben compararse a los cuerpos de Lillie en la psitacosis, y a los cuerpos de Gamna-Favre en el linfogranuloma inguinal.

5. La cantidad de células hepáticas granuladas es ampliamente variable en los cinco casos hasta ahora estudiados. En uno de ellos es difícil afirmar su existencia, quizá por el avanzado estado degenerativo de las células hepáticas. En otro, hay campos con 30 células cargadas de corpúsculos por milímetro cuadrado. Los tres enfermos restantes presentaron lesiones con intensidad comprendida entre los dos extremos citados.

Tenemos en estudio piezas de hígado procedentes de muchos más casos de fiebre amarilla, así como las lesiones en otros órganos, cuyos cortes histológicos han sido impregnados con soluciones argénticas. De los resultados daremos cuenta con oportunidad.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

1. Through a simple modification to the Río-Hortega's first variant of Achúcarro's tannoargentic method, intracytoplasmic granules of the liver of patients deceased from yellow fever, could be specifically dyed.

2. Such granules have enough morphological and tintoreal properties to be considered in the group of the so-called "inclusion bodies", such as those of filtrable virus' diseases.

3. Though the inclusion bodies of yellow fever are found almost only in the parenchymatous liver cells, similar granules may be found in the Kupffer cells.

4. They are either short, sometimes even moniliform, sticks, or, less frequently, smaller granules which resemble Rickettsias because of their form, distribution and size. They are still better compared to Lillie's bodies of psitacosis and Gamna-Favre's of lymphogranuloma.

5. The number of granulomatous hepatic cells, is greatly variable in the five cases studied up to now. Its existence is difficult to ascertain in one of them, perhaps on account of the advanced degeneration of the hepatic cells. In another one, up to 30 cells charged with granules could be found per square millimeter.

The other three livers showed lesions of medium intensity.

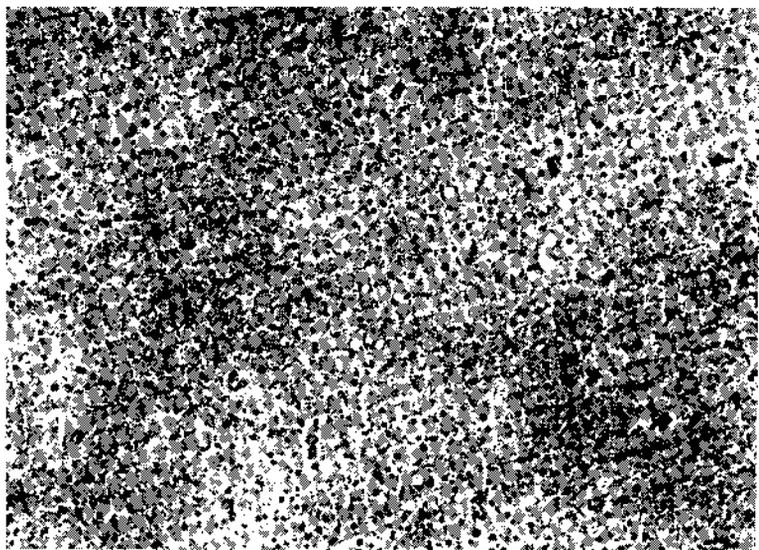


FIG. 1. Las células hepáticas granulosas pueden distinguirse en la fotografía a pesar del pequeño aumento. Nótese su distribución homogénea en las zonas centrolobulillares. 90 X.

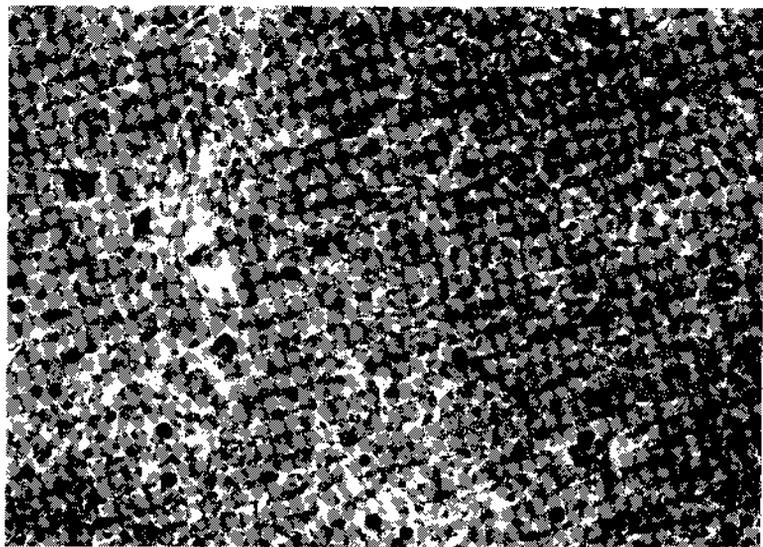


FIG. 2. Se distinguen seis células hepáticas teñidas intensamente en negro por contener abundantes cuerpos de inclusión argirófilos dentro del citoplasma. 180 X.

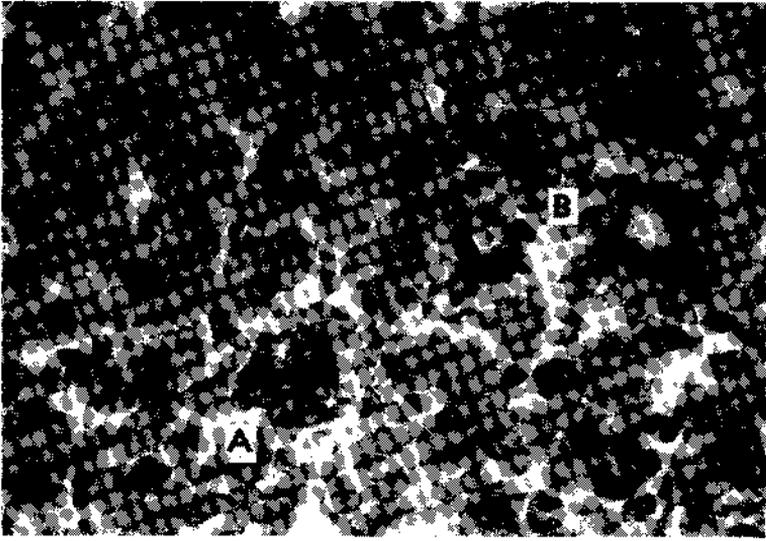


FIG. 3. Dos células hepáticas que contienen cuerpos de inclusión. A, el núcleo queda oculto por la abundancia de granulaciones; B, el núcleo es visible por la irregular distribución de las inclusiones citoplásmicas, algunas de las cuales parecen haberse salido de la célula. 700 X.

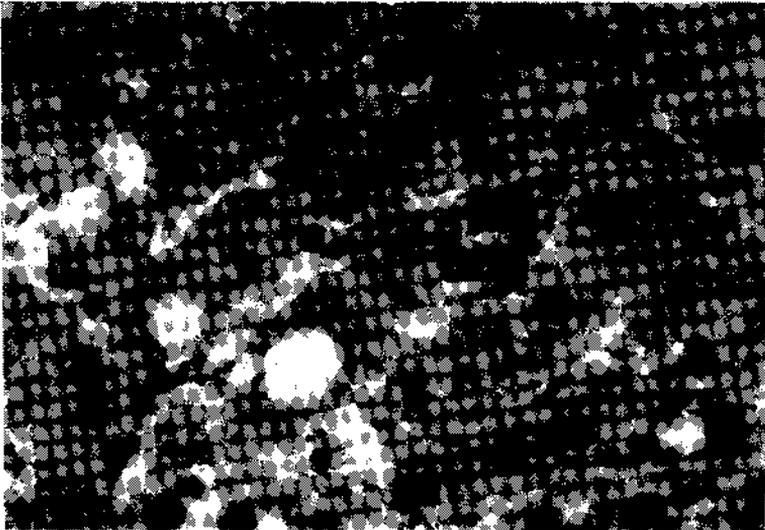


FIG. 4. En el parénquima hepático totalmente desprovisto de granulaciones argirófilas con el método empleado, destaca una célula con citoplasma lleno de inclusiones v aspecto reticulado. 700 X.

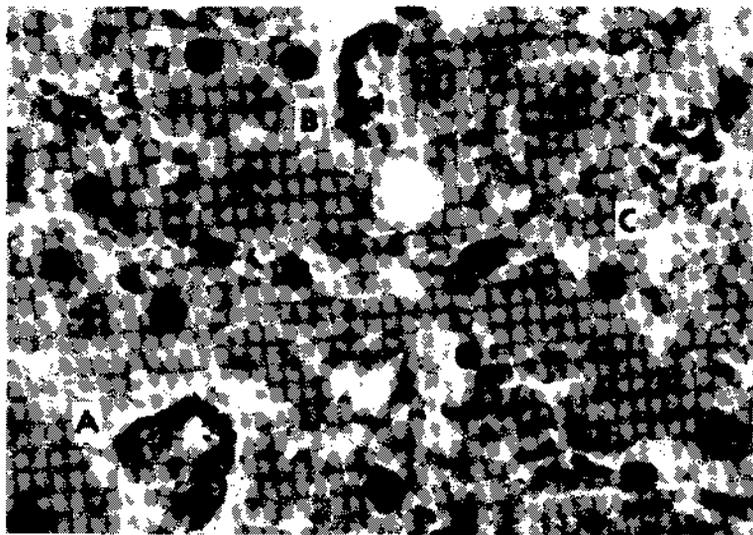


FIG. 5. *A*, las inclusiones son grandes, de figura bacilar, y ocupan el exoplasma; *B*, nótese los grumos densos formados por las inclusiones, que dan forma angular a la célula; *C*, inclusiones fragmentadas en una célula con intensa degeneración. 700 X.

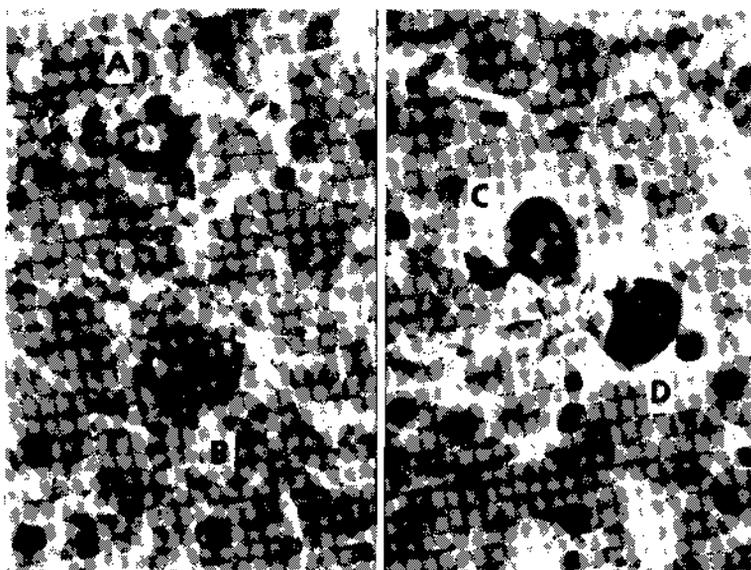


FIG. 6. Dos campos que muestran cuatro células hepáticas llenas con cuerpos de inclusión. *A*, *B*, la morfología de las granulaciones es visible; *C*, *D*, cúmulos muy densos de granulaciones intracitoplásmicas. 700 X.

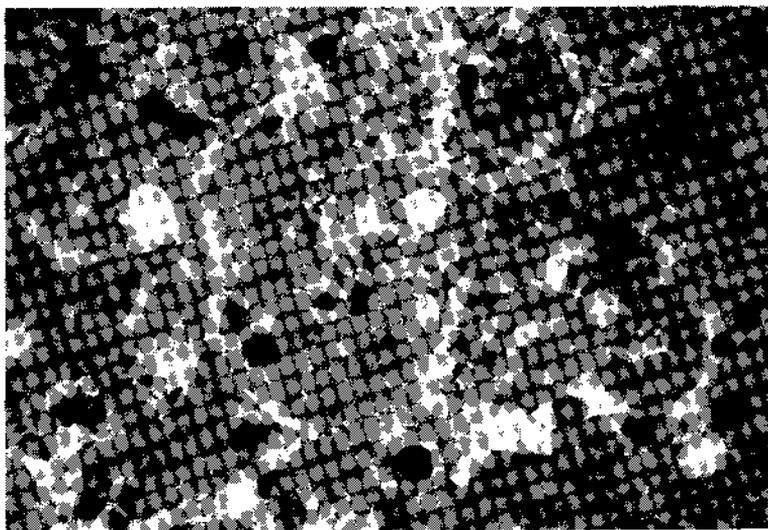


FIG. 7. Célula hepática que parece recientemente infectada con virus de la fiebre amarilla por contener pocos cuerpos de inclusión. Obsérvese el notable con *Rickettsias*. 700 X.

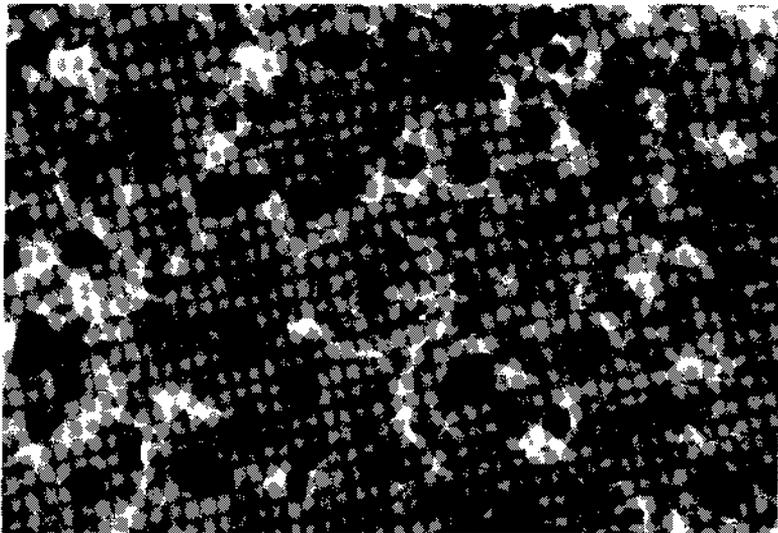


FIG. 8. Hacia el centro de la fotografía se notan tres células de Kupffer con granulaciones intracitoplásmicas, morfológicamente semejantes a las que llenan algunos elementos parenquimatosos. 700 X.

BIBLIOGRAFIA

- Achúcarro, N.: Bol. Soc. españ. Biol., 1:139, 1911.
- Blabiet, J.: Bull. Off. Int. Hyg. publ., 28:2346, 1936; y 29:1139, 1937.
- Bedson, S. P., y Bland, J. O. W.: Brit. J. Exp. Path., 13:461, 1932.
- Buist, J. B.: Vaccinia and Variola. A Study of their Life History, Churchill, Londres, 1887.
- Coles, A. C.: Brit. Med. J., 2:91, 1929.
- Gordon, M. H.: Edimb. Med. J., 44:65, 1937.
- Henderson, W.: Edim. Med. Surg., J., 56:213, 1841.
- Hoffman, W. H.: Virchows Arch., 266:769, 1928; Arch. Schiffs- u. Tropenhyg., 41:195, 1937; J. Trop. Med. (Hyg.), 40:149, 1937.
- Hudson, N. P.: Am. J. Path.: 4:395, 407, y 419, 1928.
- Klotz, O. y Belt, T. H.: Am. J. Path., 6:663, 655 y 689, 1930.
- Klotz, O. y Simpson, W.: Am. J. Trop. Med., 7:271, 1927.
- Lipschütz, B.: Arch. Derm. Syph., Viena, 136:428, 1921.
- Mackie, T. J. y Van Rooyen, C. S.: Edimb. Med. J., 44:72, 1937.
- Morosow, M. A.: Zentralbl. Bakt., 100:385, 1926.
- Nicolau, S.; Kopciowska, L. y Mathis, M.: Ann. Inst. Pasteur, 53:455, 1934; C. R. Soc. Biol. 116:818, 1934.
- Patschen, S.: Münch. Med. Wochenschr., 53:2391, 1906.
- Paterson, R.: Edimb. Med. Surg. J., 56:279, 1841.
- Ramón Fañanás, J. y Río-Hortega, P. del: Bol. Soc. españ. Biol., 8:7, 1918.
- Río Hortega, P. del: Bol. Soc. españ. Biol., 6:455, 1916.
- Rocha Lima, H. da: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg., 16:192, 1912.
- Rooyen, C. E. van y Rhodes, A. J.: Virus Diseases of Man, Thomas Nelson & Sons, New York, 1948.
- Torres, C. M.: C. R. Soc. Biol. 99:1344, 1928.