

ANATOMIA PATOLOGICA DE ALGUNAS ENFERMEDADES
DEL TEJIDO CONJUNTIVO

DR. ISAAC COSTERO

La coloración de los cortes histológicos con sustancias derivadas de la anilina permitió distinguir, a los pioneros de la Histología, células y sustancias intercelulares. Los tejidos formados sólo por células, como el representado en la fig. 1, se calificaron de epiteliales, y los que elaboran sustancias intercelulares, como el de la fig. 2, constituyeron el complejo grupo de los tejidos de sustancia conjuntiva. Desde el punto de vista morfológico y usando las técnicas mencionadas, entre las sustancias intercelulares destaca la colágena como la de mayor importancia. Se trata de una materia filamentososa, intensamente acidófila, que aparece en forma de fascículos ondulados, tiene tendencia a transformarse en masas rígidas y anhistas, resiste la acción de los fermentos digestivos y por ebullición se transforma en cola o gelatina.

Más de la mitad de todas las proteínas del cuerpo de los animales superiores y del hombre es sustancia colágena. Químicamente se halla constituida por cadenas de polipéptidos de longitud indeterminada, que contienen extraordinaria cantidad de hidroxiprolina, considerable cantidad de hidroxilisina y carecen de cisteína, cistina y triptófano (fig. 3); las cadenas de polipéptidos se ordenan paralelamente en redes de dos dimensiones compuestas de elementos en espiral unidos entre sí por puentes de NHO (Huggins). La colágena yace en una sustancia fundamental anhista y metacromática, compuesta por mucopolisacáridos y mucoproteínas; entre los primeros destaca el ácido hialurónico y (Karl Meyer) y las mucoproteínas contienen ácido condroitinsulfúrico (fig. 4). La sustancia fundamental

tiene como precursor un glucoproteido que aparece en los fibroblastos antes que entre las células (Gersh y Catchpole) y que probablemente es elaborado en gran parte por las células cebadas.

Estudios realizados usando la técnica de la difracción con rayos X indicaron a Astbury que la proteína de las fibras colágenas está altamente organizada y que difiere estructuralmente de otras proteínas filamentosas, como la queratina y la miosina. Con la misma técnica determinó Baer su organización filamentososa, con periodicidad axial de 640 Å. El uso del microscopio electrónico sirvió a Schmitt, Hall y Jakus para comprobar que los haces colágenos están formados por fibrillas elementales que presentan bandas claras y oscuras alternadas por espacios de los 640 Å determinados por Baer (fig. 5). Empleando como sombreador ácido fosfotúngstico, Schmitt y Gross encontraron no menos de 6 bandas transversales secundarias, con posición y densidad características en relación con la periodicidad ya citada.

Experimentos fisiológicos han demostrado que la vitamina C es un factor muy importante en la formación de los mucopolisacáridos de la sustancia fundamental y en la fibrogénesis colágena (Gersh y Catchpole).

La influencia que sobre el metabolismo propio del tejido conectivo ejercen los esteroides de la corteza suprarrenal se ha puesto de manifiesto, todavía en forma predominantemente empírica, durante el tratamiento de la artritis reumatoide y otras enfermedades afines con los mencionados esteroides (Hench). Durante la artritis reumatoide se depolimeriza parcialmente el ácido hialurónico presente en el líquido sinovial; la administración de HACT o de cortisona va seguida de una rápida polimerización de los mucopolisacáridos con supresión espectacular de los síntomas. Actuando sobre el tejido conectivo normal, la cortisona estimula a las células cebadas a segregar ácido hialurónico (Asboe-Hansen), impide la síntesis de mucopolisacáridos (Layton) y dificulta la formación de fibrillas por los fibroblastos (Lustig y Mancini). Con cortisona, las heridas curan despacio y el tejido de granulación se forma mal (Ragan, Grokoest y Boot). La cortisona, en fin, inhibe las hialuronidas (Menkin, Opsahl). Las hormonas tireotrópica y somatotrófica de la hipófisis ejercen sobre el tejido conectivo efectos en gran parte opuestos a los de la cortisona y la HACT, estimulando sobre todo la formación de haces colágenos.

La introducción en la técnica histológica de las impregnaciones argentícas por Simarro no sólo nos enseñó la especial morfología del tejido nervioso, sino también la existencia entre todas las células conectivas de fibrillas argirófilas especiales (fig. 6); se continúan mediante suaves transiciones con los haces colágenos y presentan estrechas relaciones con las células genéri-

cas del tejido conectivo. Estas fibras argirófilas se anastomosan formando delicadas mallas de figura regular y por ello son conocidas con el nombre de fibras reticulares.

La consideración coordinada de los conocimientos anteriores nos presenta al tejido conectivo como un componente de los organismos superiores caracterizado por su capacidad para elaborar fibrillas reticulares y haces colágenos. Filamentos y fascículos aparecen siempre en estrecha relación con células especiales, calificadas de fibroblastos cuando despliegan su actividad específica, y de fibrocitos si se hallan en reposo funcional. En el embrión, la gran mayoría de las células mesenquimatosas actúan durante cierto tiempo como fibroblastos y entonces presentan fibrillas intracitoplásmicas argirófilas (Tello) en las que aún no ha podido demostrarse periodicidad axial (fig. 7). También las fibrillas conectivas primarias intercelulares del embrión se tiñen antes con las sales de plata que con las anilinas, comportándose como filamentos estriados con periodicidad axial de 210 a 270 Å, que después se transforman en haces colágenos cada vez más desarrollados, hasta alcanzar los 640 Å de periodicidad típica (Hawn y Porter).

La elaboración de haces colágenos no llega hasta el final de su desarrollo en todos los territorios orgánicos. En la médula ósea, los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado (fig. 8) y la corteza suprarrenal, por ejemplo, casi no hay otros haces colágenos que los de la adventicia vascular y del perineuro, en forma que el denso y poderoso armazón conectivo intercelular está formando por fibras reticulares. Entre las fibras musculares, (fig. 9), por debajo de los endotelios, de los mesotelios y de los epitelios mucosos los haces colágenos son delicados y forman una trama laxa a partes iguales con fibras argirófilas reticuladas. El último extremo de elaboración colágena lo encontramos en la dermis y, sobre todo, en cápsulas, fascias y tendones, en donde gruesos haces colágenos forman la casi totalidad del tejido (fig. 10).

Hace ya 23 años notó Klinge que las lesiones anatómicas características de las enfermedades reumáticas se extienden sistemáticamente por el tejido conjuntivo. Advirtiendo evidentes semejanzas entre las lesiones del reumatismo espontáneo del hombre y las producidas experimentalmente por Gerlach y Rössle en conejos sensibilizados con proteínas heterólogas, Klinge se sumó a la idea de Chvostec según la cual el reumatismo representa una manifestación de hipersensibilidad. La lesión básica característica para este tipo de manifestaciones morbosas sería la llamada necrosis fibrinoide, muchas veces acompañada de edema y de eosinofilia locales. La necrosis fibrinoide consiste (fig. 11) en la aparición, entre las células y las

fibras del tejido conectivo, de una substancia con afinidades colorantes semejantes a las de la fibrina y relacionada histoquímicamente con la substancia fundamental y la colágena (Altshuler y Angevine).

Apoiado en los conocimientos que acabamos de resumir e influido por las ideas de Shade y Stadenath acerca de la naturaleza de las células mesenquimatosas, así como basado en la tradición anatómica de Morgagni, vió Klemperer en el tejido conectivo el asiento común para las lesiones desarrolladas en un grupo de procesos morbosos que cursan con producción de substancia fibrinoide, aun cuando acepta con reservas el papel representado en ellos por la hipersensibilidad. Las enfermedades de la substancia colágena, tal como considera Klemperer este concepto, están representadas por el lupus eritematoso diseminado, la fiebre reumática, la artritis reumatoide, el escleroderma, la dermatomiositis y la poliarteritis nodosa.

La substancia fibrinoide adquiere así una importancia nueva en patología, por lo que está siendo objeto, ahora de especial atención por los investigadores. Parece ser un producto de desintegración de las proteínas plásmáticas relacionado con la substancia amiloide de Virchow. En sí misma se comporta como una proteína básica de composición química relativamente sencilla.

Trabajos realizados en el Instituto Nacional de Cardiología durante los últimos 12 años en colaboración con la Dra. Rosario Barroso-Moguel y con el Dr. Agustín Chévez-Zamora nos han permitido añadir, tanto al conocimiento del tejido conectivo normal como al de su participación en las enfermedades, algunos hechos nuevos que vamos a compendiar ahora.

1. Considerando desde un punto de vista anatomofisiológico, conviene distinguir en los tejidos de substancia conjuntiva cuatro sistemas funcionales bien definidos (fig. 12): A) *sistema reticuloendotelial* (Aschoff, Kiyono, Landaw) formado por células reticulares de los órganos hematopoyéticos, endotelios reticulares de los vasos capilares sinusoides e histiocitos del tejido conectivo, donde la substancia intercelular está formada predominantemente por fibras reticulares; está encargado del metabolismo intermediario y sirve a los fenómenos de inmunidad; presenta estrechas relaciones con B) el *sistema circulante de células libres* integrado por hematíes, leucocitos, linfocitos, monocitos y macrófagos, separados por substancia intercelular plasmática y encargados de transportar las substancias difusibles a todos los territorios orgánicos. C) En el *sistema esquelético de células fijas* toman parte las adiposas, musculares, cartilaginosas y óseas; su substancia intercelular es anhista y contiene la mayor proporción en ácido condroitin-sulfúrico; en conjunto resulta responsable de las funciones de sostén en el

cuerpo; está directamente asociado con D) el *sistema fibroblástico* o tejido conectivo en sentido estricto, constituido por fibroblastos, fibrocitos, endotelios vasculares y mesotelios serosos quizá también por las células cebadas de Ehrlich; la substancia intercelular es aquí especialmente rica en mucopolisacáridos, predominando la colágena; por lo que sabemos hasta ahora, el sistema fibroblástico sirve de substrato morfológico a los fenómenos de hipersensibilidad.

2. La substancia colágena puede disolverse y luego regenerar su estructura histológica, electrónica y de difracción con extraordinaria facilidad. Nageotte y Guyon fueron los primeros en disolverla en ácido acético diluido y regenerarla con cloruro de sodio; la forma y estructura de los filamentos resultantes depende en parte de la concentración salina y del pH de la solución precipitante (Vanamee y Porter). Tal facilidad de cambios físico-químicos explica que las fibras colágenas se formen en el organismo por procedimientos diferentes, aunque siempre en presencia de fibroblastos. Según nuestras observaciones, tres son las principales formas de fibrogénesis.

1) En los embriones y durante el desarrollo normal del cuerpo, los fibroblastos elaboran la substancia colágena en tres tiempos: elaboración de filamentos protocolágenos dentro del citoplasma; salida de los filamentos fuera de la célula y transformación en fibras reticulares; y transformación de las fibras reticulares en haces colágenos (fig. 13). 2) En el cordón umbilical del feto, en los órganos hematopoyéticos del adulto y en algunos casos patológicos especiales, las prolongaciones de los fibroblastos se hacen densas y filamentosas, sin que aparezcan fibrillas demostrables en el pericarion; al retirarse las células durante sus lentos cambios de posición, cada prolongación filamentososa acaba transformándose en un fascículo colágeno (fig. 14). y 3) los haces colágenos preexistentes se esponjan y desarrollan filamentos que recuperan los caracteres histoquímicos de las fibrillas reticulares, aumentando en cantidad en torno a los fibroblastos vecinos para formar luego nueva substancia colágena típica; esta fibrogénesis es la patológica por excelencia (fig. 15).

3. Durante la senilidad y muchos procesos morbosos, singularmente los inflamatorios, casi todas las células del tejido conectivo pueden actuar temporalmente como fibroblastos. Desde este punto de vista merecen ser mencionados en primer lugar los fibrocitos, los mesotelios y los endotelios, por cuya propiedad forman parte del sistema fibroblástico en sentido estricto. En segundo lugar de importancia quedan los elementos que componen el sistema reticuloendotelial, permanentemente ligado a fibras reticulares. Y en último término deben considerarse las células de los sistemas esquelético y circulante, cuya capacidad de fibrogénesis sólo se manifiesta en cir-

cunstancias especiales (Fig. 12). La tendencia a elaborar colágena es una propiedad genérica y consubstancial a los tejidos conjuntivos y representa una variedad de metaplasia, regida por las leyes de la evolución normal de los organismos, a la que hemos llamado nomicoplasia.

4. La substancia fibrinoide no es suficiente por sí misma para representar morfológicamente a los fenómenos de hipersensibilidad. Askanazy la descubrió en la úlcera péptica y en la necrosis pancreática; Grosser, en la placenta humana normal; Duff, Hamilton y Magner, en la pared de las arteriolas de los individuos espontánea o experimentalmente hipertensos; y Wu, en la piel de ratones sometidos a traumatismos triviales. Nosotros conservamos una amplia serie de preparaciones histológicas con substancia fibrinoide en gran variedad de lesiones que, como las citadas hace un momento, difícilmente pueden relacionarse con fenómenos de hipersensibilidad. Sin embargo, las correlaciones entre necrosis fibrinoide e hipersensibilidad, notadas por Klinge, no pueden negarse sólo por los hechos anotados. Con seguridad hay varias clases de substancia fibrinoide, quizá con diferente significado patogénico, y, según nuestra experiencia, los fenómenos de hipersensibilidad se acompañan, ya sea del edema y de la eosinofilia locales descritas por Rossle, ya del desarrollo de células especiales o de esclerosis colágena. Estos dos últimos fenómenos morfológicos son, a nuestro juicio, tan representativos de la hipersensibilidad como la necrosis fibrinoide, por lo que merecen una palabras más que aclaren el concepto.

Las células especiales que aparecen en el tejido conectivo durante las manifestaciones de hipersensibilidad son diferentes a todos los elementos normales del organismo y muestran notable tendencia a agruparse en folículos y a fundirse en células polinucleadas (fig. 16). Estructura y agrupación de las células constituyen caracteres morfológicos tan específicos como pueden serlo los serológicos de la hipersensibilidad que los produce.

La esclerosis colágena es un fenómeno bien común, base de todas las cicatrices. Pero durante las manifestaciones de hipersensibilidad, se comporta como una reacción primaria que se desarrolla sin ir precedida, como en las cicatrices, de destrucción celular, infiltración inflamatoria o irritación externa que la expliquen. (fig. 17).

5. Puesto que aparentemente la hipersensibilidad se manifiesta por la coincidencia de necrosis fibrinoide, desarrollo de células especiales agrupadas en folículos y esclerosis colágena primaria, sólo podemos aceptar como enfermedades del sistema fibroblástico a aquellas que presentan las tres lesiones mencionadas, distribuidas difusamente por el tejido conectivo de todo o la mayor parte del organismo. Al mismo tiempo, el concepto que acabamos de exponer nos permite clasificar dichas enfermedades según la le-

sión específica predominante en degenerativas, foliculares y esclerosantes. Para acabar esta condensada exposición presentaremos los ejemplos más representativos en cada caso.

Enfermedades del sistema fibroblástico con carácter degenerativo son: el lupus eritematoso y la poliarteritis nodosa. La (fig. 18) reproduce las lesiones microscópicas características del período agudo en el lupus eritematoso diseminado, donde domina la formación de substancia fibrinoide. Las lesiones del lupus eritematoso afectan predominantemente a la piel, al endocardio (endocarditis de Libman-Sack) y a los riñones; la enfermedad es mucho más frecuente en mujeres que en hombres, y entre los 10 y los 40 años; durante el período agudo aparecen en la sangre y en los órganos hematopoyéticos leucocitos neutrófilos que contienen una masa basófila en el citoplasma (célula del LE); probablemente semejantes son las masas tingibles con hematoxilina en las demás lesiones del lupus (cuerpos basófilos o de hematoxilina, Klemperer); la enfermedad es muy grave y la muerte se produce por las lesiones renales, cardíacas o neumónicas secundarias.

La poliarteritis nodosa cursa con necrosis de la pared de las arteriolas de casi todo el cuerpo (Kussmaul y Maier); aparece sin distinción de sexos ni edades y lesiona preferentemente corazón, hígado, tubo digestivo, riñones páncreas, mesenterio, músculos, piel, nervios periféricos, encéfalo, etc.

El reumatismo poliarticular febril y la artritis reumatoide son buenos ejemplos de enfermedades foliculares del sistema fibroblástico. Los granulomas alcanzan dimensiones macroscópicas, sobre todo en el tejido conectivo que rodea las articulaciones (nódulos subcutáneos reumáticos). Durante la carditis reumática se desarrollan los nódulos de Aschoff (fig. 19), paradigma de reacción folicular de hipersensibilidad. La fiebre reumática lesiona predominantemente la membrana sinovial de las articulaciones, sin dejar adherencias, y el endocardio, ocasionando doble lesión mitral frecuentemente acompañada de alteraciones en las válvulas sigmoideas aórticas y en la tricúspide; suele empezar en la segunda infancia en relación con infecciones estreptocócicas de la faringe y se repite en forma recurrente cada vez que la infección vuelve a prender en el enfermo.

La artritis reumatoide destruye las articulaciones progresivamente durante la segunda y la tercera décadas de la vida y es más común en mujeres; su respuesta favorable a la cortisona o a la HACT le confiere un carácter clínico muy singular. Las lesiones cardíacas, de los ganglios linfáticos y de los nervios periféricos, aunque frecuentes, tienen mucha menor importancia clínica. Se acompaña frecuentemente de amiloidosis secundaria en los órganos parenquimatosos.

En fin; el escleroderma y la dermatomiositis representan cumplidamente a las enfermedades esclerosantes del tejido conectivo. En nuestra última (fig. 20) puede apreciarse, no sólo un aumento en el número y en el espesor de los haces colágenos durante la esclerodermia, sino también la atrofia de la epidermis y de las faneras cutáneas consecutiva a la esclerosis de la dermis. Los cambios de coloración con el picrocarmín de índigo, de Cajal, en la substancia colágena representan un envejecimiento histoquímico de los fascículos intercelulares del tejido conjuntivo durante la enfermedad. El escleroderma no se limita, por supuesto, a lesionar la piel, sino que afecta los más diversos territorios del organismo. (Evans, Bergelman y Beerman); sin embargo, según la distribución de las lesiones se distinguen tres formas clínicas: difusa, circunscrita y acrosclerosis. Pulmones, esófago, intestino, corazón y vasos, glándulas endocrinas, músculos y articulaciones son los órganos más frecuentemente afectados.

La dermatomiositis es una inflamación remitente y de curso irregular que afecta a los músculos esqueléticos con intensos fenómenos regresivos, y a la piel con esclerosis. Es más común hacia los 60 años; las lesiones suelen ser simétricas y predominan en brazos, antebrazos, hombros, cuello, nalgas y muslos, en este mismo orden de frecuencia. Los músculos están al principio blandos y sensibles, luego duros e indoloros. La infiltración inflamatoria es siempre ligera, mientras que la esclerosis resulta la alteración histológica dominante.

Deseo que tan densa exposición no haya fatigado en demasía la atención de Uds. por la que les expreso mi agradecimiento.

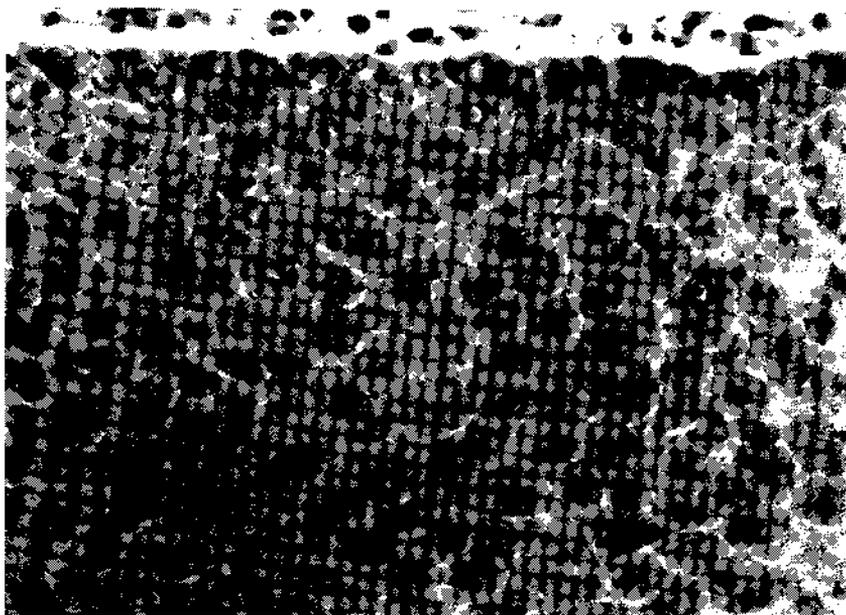


FIG. 1. Modelo de tejido epitelial, formado sólo por células. Los espacios intercelulares quedan como líneas pálidas en las que se distinguen los pequeños núcleos lobulados de algunos leucocitos emigrantes, 280 X.

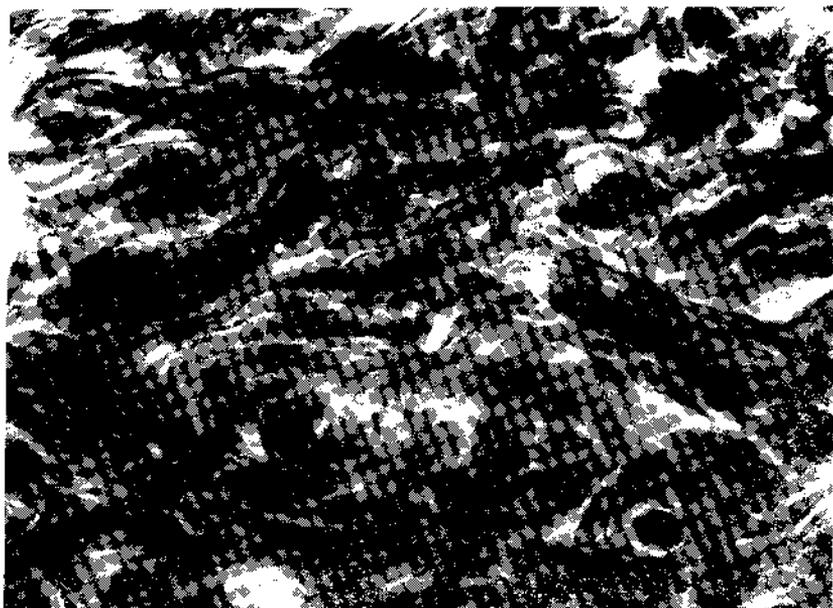


FIG. 2. Modelo de tejido conectivo, formado por pocas células y abundante substancia intercelular filamentososa, representada principalmente por haces colágenos. De las células conectivas sólo se percibe el núcleo, 280 X.

COMPOSICION QUIMICA DE LA SUBSTANCIA COLAGENA

Según Bowes, Elliot y Moss

Nitrógeno total	18.60	Hidroxiprolina	12.83
Nitrógeno amino	0.46	Fenilalanina	2.50
Glicina	26.20	Tirosina	1.40
Alanina	9.50	Arginina	8.80
Leucina	5.60	Histidina	0.80
Isoleucina	5.60	Hidroxilisina	1.30
Valina	3.40	Lisina	4.50
Serina	3.40	Ac. aspártico	6.30
Treonina	2.40	Ac. glutámico	11.30
Metionina	0.80	Nitrógeno amido	0.66
Prolina	15.10	Hexosamina	0.33

Fig. 3

DIAGRAMA DE UNA CADENA DE GELATINA
(Frey-Wyssling)

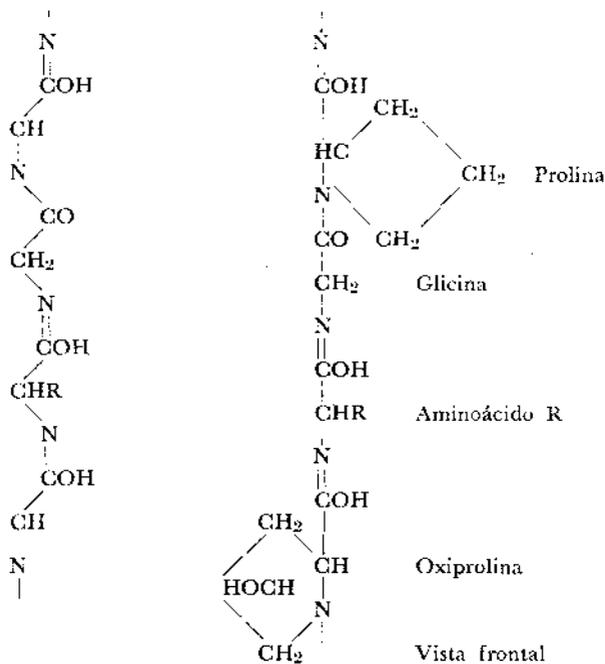


Fig. 4

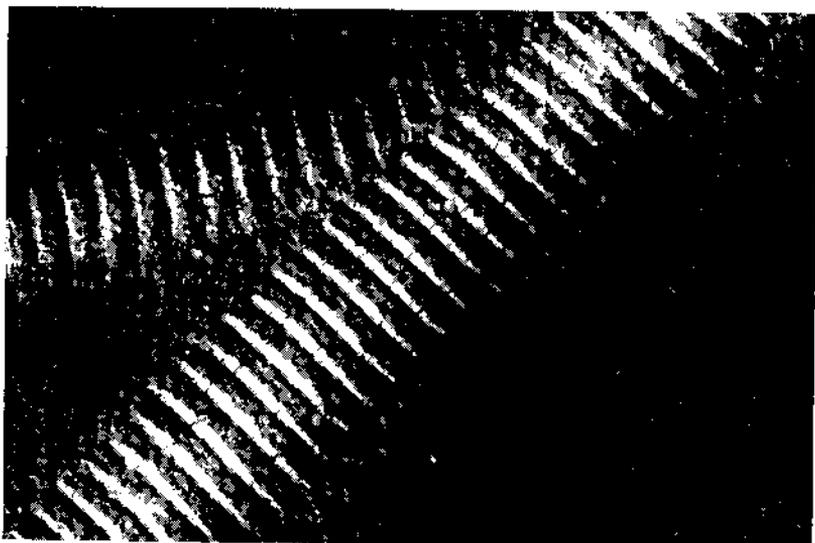


Fig. 5. Aspecto de las fibras colágenas del tendón de la cola de la rata observada con microscopio electrónico. La periodicidad axial de 640 Å es claramente visible. Tomado del catálogo de Siemens SH 3674 engl. 75,000 X.



FIG. 6. Tejido conectivo con fibrillas argirófilas que forman la membrana basal del epitelio (arriba) y se continúa con los haces colágenos profundos (abajo). Amígdala humana normal, 189 X.



FIG. 7. Fibroblastos de la dermis fetal del conejo, durante la elaboración de las primeras fibras conectivas 560 X.

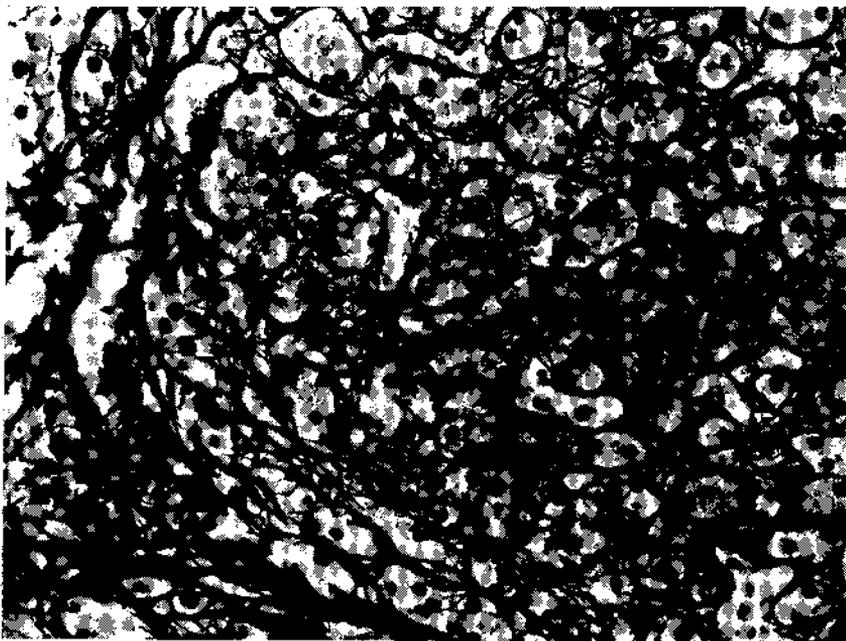


FIG. 8. Tejido conectivo intersticial del hígado, en su mayor parte formado por fibras reticulares argirófilas que nunca se hacen colágenas 280 X.

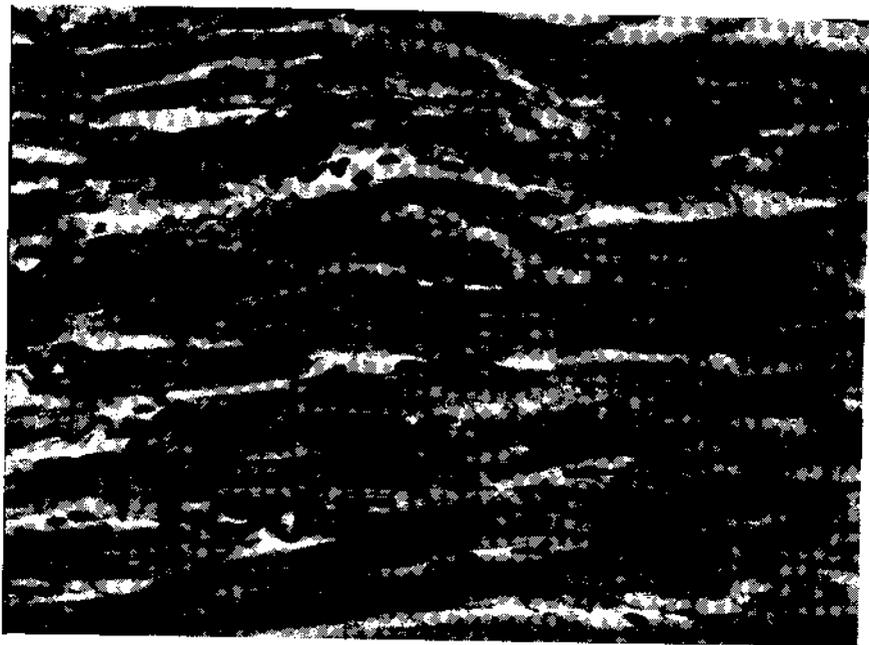


FIG. 9. Haces colágenas onduladas, derivados de cantidad semejante de fibrillas reticulares, propios del miocardio del hombre adulto, 280 X.

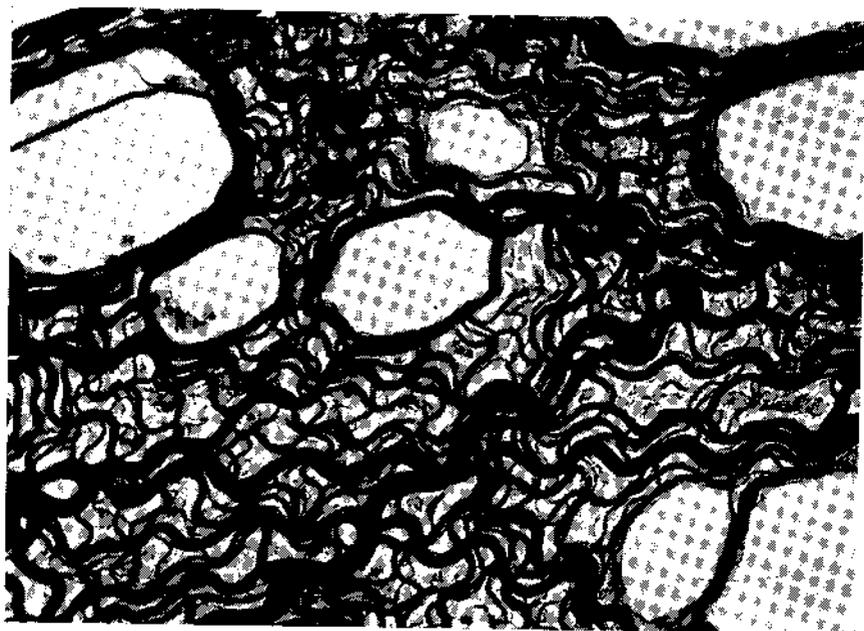


FIG. 10. Tejido conectivo laxo formado por haces colágenos de diferentes diámetros y desprovisto casi totalmente de fibrillas argirófilas, 280 X.



FIG. 11. Necrosis fibrinoide desarrollada en el endocardio valvular durante un ataque agudo de fiebre reumática. 280 X.

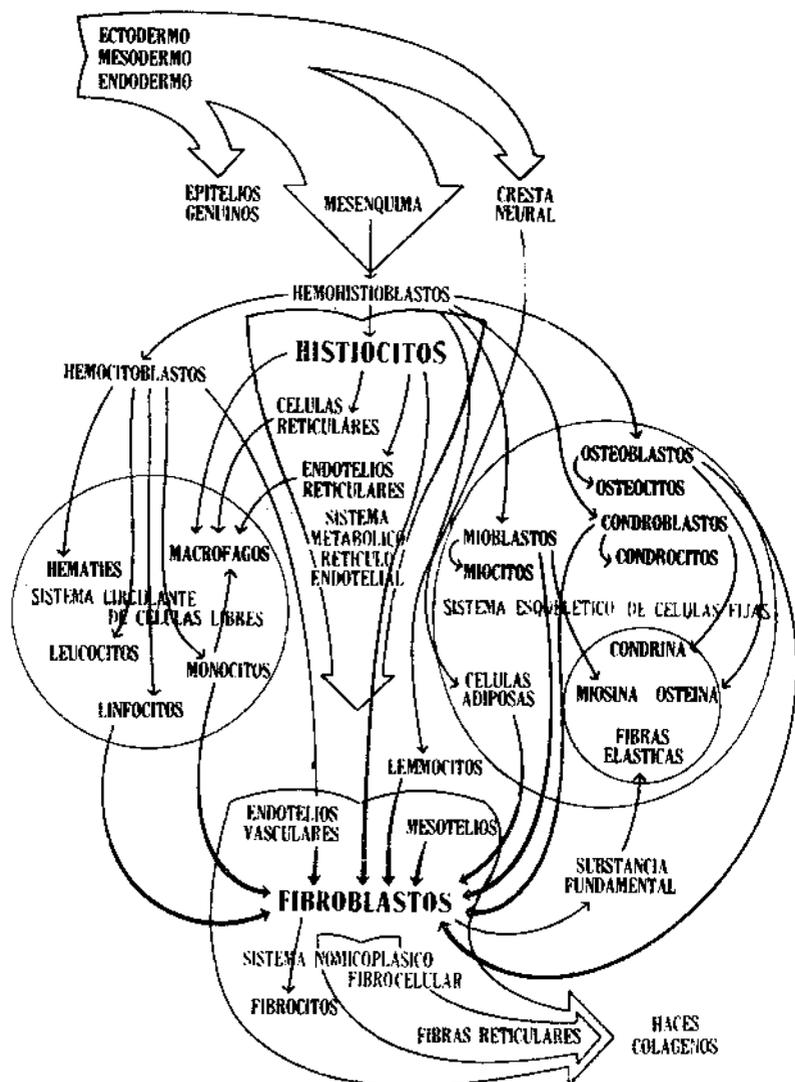


FIG. 12.



FIG. 13. Fibroblasto conteniendo fibrillas intracitoplásmicas, en parte reticulares y argirófilas, en parte fasciculadas y acidófilas. Cultivo in vitro. 480. X.



FIG. 14. Transformación in vitro de las prolongaciones de los fibroblastos en fibras reticulares argirófilas. Cultivo fuera del organismo. 180 X.



FIG. 15. Crecimiento de fibras reticulares a partir de haces colágenos preexistentes, en la vecindad de nuevos fibroblastos. Cultivo *in vitro*. 100 X.

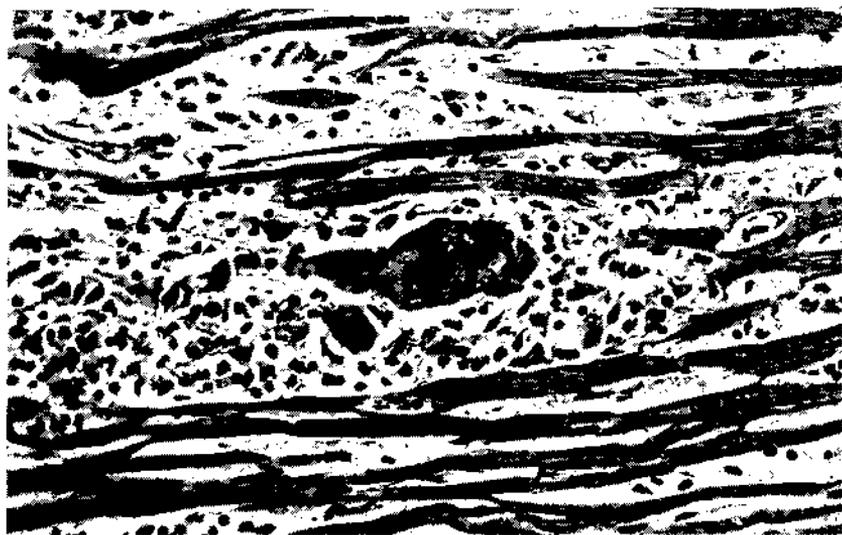


FIG. 16. Desarrollo de células gigantes polinucleadas en una miocarditis alérgica. 90 X.

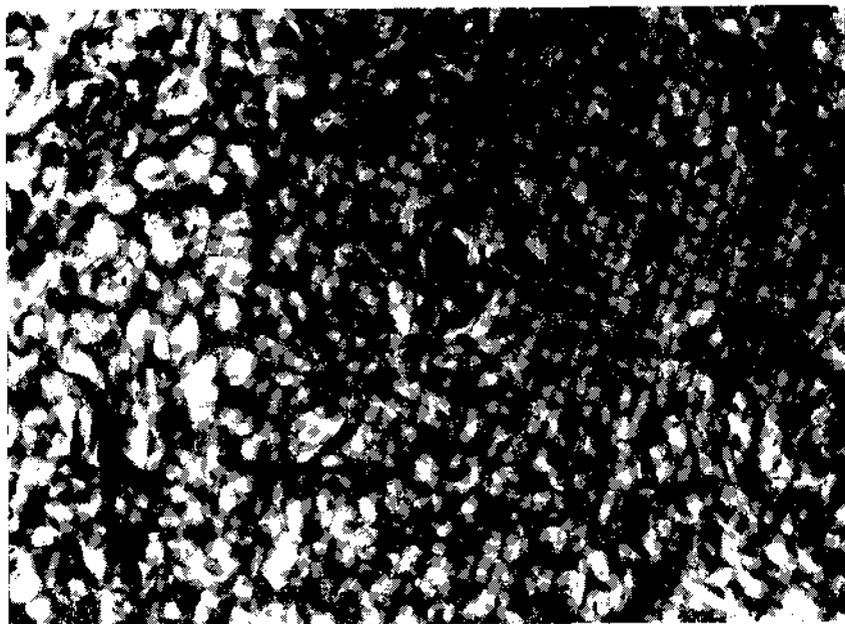


Fig. 17. Intensa proliferación del tejido conectivo, con elaboración de gruesos haces colágenos, durante una lesión de hipersensibilidad, 280 X.



Fig. 18. Lesiones del tejido conectivo en el lupus eritematoso agudo. Nótese las alteraciones en los vasos sanguíneos y la aparición de fibrinoide. 280 X.

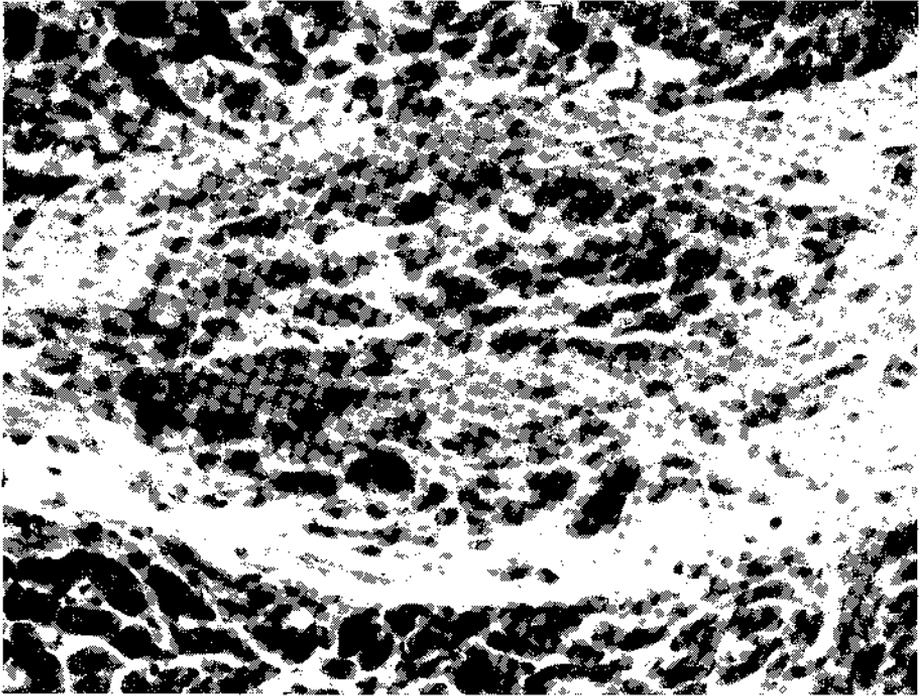


FIG. 19. Nódulo de Aschoff desarrollado en el tejido conectivo miocárdico durante un ataque agudo de fiebre reumática, 280 X.



FIG. 20. Aumento en la densidad, tamaño y cromatofilia de los haces colágenos en el escleroderma; atrofia de la epidermis y las foliclas, 60 X.

REFERENCIAS

- Altshuler C. H. y Angevine D. M.* Histochemical studies on the pathogenesis of fibrinoid. *Am. J. Path.*, 25:1061, 1949.
- Asboe-Hansen G.* Connective Tissue in Health and Disease, Munksgaard, Copenhagen, 1954.
- Aschoff L.* Das retikulo-endothelialen System, Vorträge über Pathologie, Jena, 1925.
- Aschoff L.* Zur Myocarditisfrage, *Verhand. deutsch. Path. Ges.*, 8:45, 1904.
- Askanazy M.* Ueber Bau Entstehung des chronischen Magengeschwürs, sowie Soorpilzbefunde in ihm. *Virchow's Arch.*, 234:111, 1921 y 250:370, 1924.
- Astbury W. T.* The molecular structure of the fibers of the collagen group. *J. Int. Soc. Leather Trades Chem.*, 24:69, 1940.
- Bear R. S.* Long x-ray diffraction spacings of collagen. *J. Am. Chem. Soc.*, 64:727, 1942 y 66:1297, 1944.
- Beerman H.* The visceral manifestation of scleroderma. *Am. J. Med. Sc.*, 216:458, 1948.
- Beigelman, P. M., Goldner, F. Jr. y Bayles, T. B.* Progressive systematic sclerosis (scleroderma). *New England J. Med.*, 249:45, 1953.
- Costero, I.* Caracterización del sistema fibroblástico. I. Bases doctrinales. *Arch. Inst. Cardiol.*, Méx. 24:237, 1954.
- Costero, I., Barroso-Moguel, R. y Chévez, A.* Caracterización del sistema fibroblástico. III. Histogénesis de las lesiones reumáticas. *Arch. Inst. Cardiol.*, Méx., 24:437, 1954.
- Costero, I., Barroso-Moguel, R., Chévez, A. y Pomerat, C. M.* Caracterización del sistema fibroblástico. IV. Fibrocitos reticulares. *Arch. Inst. Cardiol.*, Méx., 24:539, 1954.
- Costero, I., Barroso-Moguel, R., Pomerat C. M. y Chévez, A.* Caracterización del sistema fibroblástico. II. Fibrogénesis intracelular en tejido conectivo cultivado. *Arch. Inst. Cardiol.*, Méx., 24:337, 1954.
- Costero, I., Chévez, A. y Barroso-Moguel, R.* Caracterización del sistema fibroblástico. V. Cultivo in vitro de válvulas cardíacas. *Arch. Inst. Cardiol.*, Méx., 25:1, 1955.
- Costero, I., Chévez, A., Barroso-Moguel, R. y Pomerat, C. M.* Caracterización del sistema fibroblástico. VI. Morfología de las células mesenquimatosas in vitro. *Arch. Inst. Cardiol.*, Méx., 25:125, 1955.
- Costero, I., Pomerat, C. M., Barroso-Moguel, R. y Chévez, A.* Tumors on the human nervous system in tissue culture. II, An analysis of fibroblastic activity in meningiomas. *J. Nat. Can. Inst.*, 15:1341, 1955.
- Chvostek, F.* Zur Aetiologie des rheumatische Arthritis. *Arch. Path.*, 6:88, 1928.
- Duff, G., L. Hamilton, J. D. y Magner, D.* Experimental production of arteriolonecrosis and medionecrosis of arteries by means of tyramine injections. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 41:295, 1929.
- Evans, J. A., Rubitsky, H. J. y Perry, A. W.* Treatment of diffuse progressive scleroderma. *J.A.M.A.*, 151:891, 1953.
- Gerlach, W.* Studien über hyperergische Entzündung. *Virchow's Arch.*, 247:294, 1923.
- Gerish, I. y Catchpole, H. R.* The organization of ground substance and basement membrane and its significance in tissue injury, disease and growth. *Am. J. Anat.*, 85:457, 1949.
- Grosser, O.* Vergleichende Anatomie und Entwicklungsgesichte der Eihäute und der Placenta. Viena, 1909.
- Hawn, C. V. Z. y Porter, K. R.* The fine structure of clott formed from purified bovine fibrinogen and thrombin: a study with the electron microscope. *J. Exp. Med.*, 86:285, 1947.
- Hench, P. S. y 10 colaboradores.* Rheumatism and arthritis. Review of American and English literature of recent years. *Ann. Int. Med.*, 28:66 y 309, 1948.
- Huggins, M. L.* X-ray studies of the structure of compounds of biochemical interest. *Am. Rev. Biochem.*, 11:35, 1942.
- Kiyono, K.* Die vitale Karminspeicherung. Jena 1914.

- Klemperer, P.* Diseases of the collagen system. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 23:581, 1947.
- Klemperer, P.* The concept of collagen diseases. *A. J. Path.*, 26:505, 1950.
- Klemperer, P.* Pathology of systemic lupus erythematosus. *Livre jubilaire 1901-1951 de la Société Belge de Dermatologie et de Syphiliographie*, 1952.
- Klemperer, P., Gueft, B., Lee, S., I. Leuchtenberger, C. y Pollister A.* Cytochemical changes of acute lupus erythematosus. *Arch. Path.*, 49:503, 1950.
- Klinge, F.* Die rheumatische Erkrankungen der Knochen und Gelenke und der Rheumatismus. *Handb. spez. Path. Anat. Histol.*, 9-2:107, 1934.
- Kussmaul, A. y Maier, R.* Ueber eine bisher nicht beschriebene eigentümliche Arterienerkrankung (Periarteriitis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. *Deutsch. Arch. Klin. Med.*, 1:484, 1866.
- Layton, L. L.* In vitro sulfate fixation by granulation tissue and injured muscle tissue from healing wounds. *Proc. Soc. Biol. Med.*, 73:570, 1950.
- Mancini, R. E. y Lustig, E. S.* Investigación autorradiográfica de la captación del azufre radiactivo (S^{35}) por el tejido conectivo. *Rev. Soc. Argent. Biol.*, 30:67, 1954.
- Menkin, V.* Effect of adrenal cortex extract on capillary permeability. *Am. J. Physiol.*, 129:691, 1940.
- Meyer, K.* The biological significance of hyaluronic acid and hyaluronidase. *Physiol. Rev.* 27:335, 1947.
- Ragan, C.* Effect of ACTH and cortisone on connective tissue. *Trans. First Conf. on Connective Tissues, J. Macy Jr. Found.*, 137, 1950.
- Robertson, W. v. B. y Schwartz B.* Ascorbic acid and formation of collagen. *J. Biol. Chem.*, 201:689, 1953.
- Rösste, R.* Die geweblichen Aeusserung der Allergie. *Wien. klin. Wochenschr.*, 20:21, 1932.
- Schmitt, F. O. y Gross, J.* Further progress in the electron microscopy of collagen. *J. Am. Leather Chem. Ass.*, 43:658, 1948.
- Schmitt, F. O., Hall, C. E. y Jakus, M. A.* Electron microscope investigations of the structure of collagen. *J. Cell. Compar. Physiol.*, 20:11, 1942.
- Tello, J. F.* Das argentophile Netz der Bindegewebzellen. *Zeitschr. Anat.*, 65:204, 1922.
- Vanamee, P. y Porter, K. R.* Observations with the electron microscope on the solvation and reconstitution of collagen. *J. Exp. Med.*, 94:255, 1951.
- Wu, T. T.* Ueber Fibrinoidbildung der Haut nach unspezifischer Gewebsschädigung bei der Ratte. *Virchow's Arch.*, 300:373, 1927.