

TUBERCULOSIS Y SINDROMES MIELOPROLIFERATIVOS.
EN BUSCA DE LOS MEDIOS QUE PERMITAN
HACER UN DIAGNOSTICO DIFERENCIAL*

DR. LUIS SÁNCHEZ YLLADES

LA FRECUENCIA con que la tuberculosis se encubre con los más variados aspectos de la patología de la sangre, en especial con alteraciones leucemioides y de extremas citopenias sanguíneas, explican el que pacientes tuberculosos, sean considerados como leucémicos o sufriendo de insuficiencias medulares, teniendo como consecuencia un pronóstico más severo y un tratamiento erróneo. En esta comunicación señalamos el camino plausible para conseguir un diagnóstico diferencial entre la hemopatía genuina y los cuadros hemáticos de origen tuberculoso.

La similitud de los cambios, evidentes en hemopatías y tuberculosis han permitido emitir juicios tan avanzados como los de Hayhoe¹ "toda la serie de complicaciones hematológicas de la tuberculosis parecen tener una misma causa y un mecanismo patogénico común, es factible que un estado de circunstancias comparable deba de existir en el grupo similar de las enfermedades sanguíneas idiopáticas", lo que es un motivo más, para hacer apasionante el tema.

DATOS HEMATOLÓGICOS USUALES EN LA TUBERCULOSIS

Sangre periférica. El cuadro hemático periférico habitual de la tuberculosis, ha sido repetidas veces descrito. (Bushnell y Treuholtz,² Bethoux,³ Bezançon, Bousser,⁴ Lawonn⁵) Stobie⁶ señaló la leucocitosis neutrófila la que se incrementa con la agravación del padecimiento; Sánchez-Yllades y del Castillo,⁷ consiguieron las alteraciones contemporáneas de la sangre y de la médula calculando las constantes estadísticas, demostrando la ligera anemia y la leucocitosis con discreta neutrofilia, la ausencia de alteraciones en el número de linfocitos, en particular la presencia de monocitosis en cifras absolutas, así como evidente hiperplaquetosis (media de 541,000).

* Trabajo leído en la sesión ordinaria del 25 de septiembre de 1963.

Leitner⁸ señala un paciente con tuberculosis linfática caseosa generalizada con 913,000 plaquetas.

La monocitosis es encontrada también por Medlar⁹ siendo mayor durante la neoformación de tubérculos, quien también señala la presencia de una fase séptica con polinucleosis, la que indicaría caseificación y otra linfocitaria que indicaría evolución a la curación. Matthé¹⁰ enfatiza la aparición de linfopenia en cifras absolutas como hecho muy interesante. Según Sabin, Cunningham y Doan,^{11, 12, 13} por la influencia de los bacilos, a partir de los histiocitos, se originan numerosos monocitos.

En los animales con tuberculosis grave, que rápidamente mueren, el número de monocitos en cifras absolutas es proporcional a la extensión de las lesiones.

Médula ósea. Labendzinski¹⁴ indica que la serie neutrófila muestra tendencia al aumento de formas inmaduras.

Biernacki¹⁵ considera que hay un aumento de los metamielocitos neutrófilos y ocasionalmente de los mielocitos, circunstancia esta última que determina una desviación hacia la izquierda de la neutropoyesis.

Quattrin¹⁶ al revisar 100 enfermos, comprueba aumento de los mieloblastos y desviación a la izquierda de la serie neutrófila, un incremento de los plasmocitos y en algunos casos la presencia de linfocitos inmaduros; en las formas primarias hay aumento de megacariocitos, de hematíes nucleados y de neutrófilos, y en los procesos exudativos, hay inhibición de la eritropoyesis.

Bernard¹⁷ encuentra datos degenerativos en el núcleo y protoplasma de las células medulares (vacuolización, azurofilia, granos tóxicos y disociación de la maduración núcleoprotoplásmica).

Révol¹⁸ describe reacciones medulares severas.

Cuando en la sangre hay una desviación de la serie neutrófila hacia la izquierda, simultáneamente en la médula la desviación se hace hacia la derecha, circunstancia que hemos constatado numéricamente (Sánchez-Yllades⁷), así como la maduración neutrófila que está acelerada en el 21% de los mielogramas.

Al revisar 52 mielogramas, Leitner⁸ considera que es muy frecuente el aumento de mielocitos y de metamielocitos, pero sin que la distinción de las fases evolutivas de la tuberculosis sea posible por el solo mielograma. En las formas tuberculosas severas hay importantes alteraciones morfológicas: vacuolización, granulación patológica y frecuente reacción proliferativa de plasmocitos. Una enferma (Leitner) con tuberculosis ganglionar caseosa e hiperesplenismo y disseminación hematógena, mejoró después de la esplenectomía.

Rohr¹⁹ consigna que los casos severos evolucionan hacia la aplasia medular.

Lawonn⁵ en una reciente publicación no aporta nuevos datos del mielograma. La llamada reacción mieloblástica, no rara vez ha sido señalada como consecuencia de una tuberculosis.

La distinción entre leucemia y tuberculosis sería ayudada (Rohr) por la

circunstancia de que en la reacción leucemioide la médula tiene una desviación a la izquierda a expensas de mielocitos y promielocitos.

Las microfotografías, que el mismo autor muestra en su obra póstuma, permiten comprobar en cortes histológicos de médula ósea, el hallazgo de células gigantes de Langhans y de células epitelioides.

Sundberg y Spink²⁰ en las brucelosis activas encuentran células epitelioides y células gigantes, las que no alcanzan gran tamaño, siendo importante el hacer el diagnóstico diferencial con sarcoidosis y tuberculosis que también las tienen. Hovde²¹ y Pease²² encuentran formas granulomatosas en la mononucleosis infecciosa.

Schleicher,²³ en 8 pacientes con forma miliar, comprueba en la médula aspirada los tubérculos. Stahel,²⁴ en un enfermo con tuberculosis miliar, demuestra en la médula ósea lesiones granulomatosas. Forteza Bover²⁵ en aspiración de ganglios de tuberculosis y de sarcoidosis, encuentra grupos de células epitelioides, mismo hallazgo que hace Moeschlin²⁶ en las punciones de bazo. En los estudios en la médula ósea hechos por nosotros (Sánchez-Yllades y Del Castillo⁷), encontramos escasos pacientes con insuficiencia medular, 8.2%. El número de elementos nucleados mostró una media de 142,000; con frecuencia hay discreto aumento porcentual de metamielocitos. El número de megacariocitos es muy variable, desde 0 por mm³ hasta francas megacariocitosis. En la actualidad hemos encontrado en los frotis células de Langhans. Es frecuente el hallazgo de conglomerados celulares con células espumosas (Sánchez-Yllades, García-Nieto, Burgos²⁷).

CUADROS HEMÁTICOS ANORMALES DE LA TUBERCULOSIS

En 1896, Volpe²⁸ comentó la posible asociación de la tuberculosis con las leucemias.

Roth²⁹ en 1913, describió una tuberculosis diseminada con 51 a 91% de mieloblastos. Marchall³⁰ reseñó la presencia de mieloblastos en la sangre de un enfermo que a la autopsia acusó lesiones tuberculosas.

Storti³¹ considera a la tuberculosis como la causa más frecuente de los cuadros leucocitarios leucemioides, en particular a la localización ganglionar caseosa difusa, a la miliar y en general a la difusión hematogena grave. Casos similares han sido citados por diversos autores: (Piassavy,³² Medd,³³ Halle, Stark, Rado-sevic,³⁴ Marchal,³⁰ Bilski-Pasquier,³⁵ Chevalier, Bernard, Bilski-Pasquier,³⁶ Heck,³⁷ Hill,³⁸ Hiltz, Shaw,³⁹ Krumbhaar,⁴⁰ Leibowitz,⁴¹ Downey, Major.⁴²

Sánchez-Yllades y Curiel⁴³ en 1948, reportaron 5 enfermos con alteraciones hemáticas atípicas, en ellos, a una niña de 9 años, con osteoartritis tuberculosa coxofemoral y aparición de fistulización y una reacción leucemioide coincidiendo con síntomas de vientre agudo, los leucocitos ascendieron a 134,000 con 98.5% de neutrófilos y 0.5% de linfocitos, encontrando el apéndice sano durante la

intervención. Después de la operación se desarrolló crecimiento ganglionar y fiebre. Posteriormente los leucocitos disminuyeron a las cercanías de la normal.

Wiechmann⁴⁴ designó a la asociación de tuberculosis y leucemia como "mieloblastosis aguda secundaria".

Quentin⁴⁵ en 1924, describió un paciente con 4,000 leucocitos y 98% de células embrionarias, con tuberculosis generalizada. Un hecho similar es descrito por Landon y Thompson,^{46, 47} que encuentran 3 casos con tuberculosis generalizada y diagnóstico clínico de leucemia.

Ewing⁴⁸ describe a un enfermo con tuberculosis ganglionar y alteraciones leucémicas.

Marzullo y Veer,⁴⁹ en 80 enfermos considerados como leucémicos, en 9 demostraron lesiones tuberculosas necróticas sin infiltraciones leucémicas, lo que demuestra la individualización del proceso tuberculoso.

Storti,³¹ considera como característico de las reacciones leucemioides tuberculosas, la absoluta ausencia de focos leucémicos extramedulares, por lo que a veces el diagnóstico sólo es hecho correctamente por la necropsia.

Milder⁵⁰ refiere que en una paciente de 70 años, hubo una tuberculosis miliar fulminante cuya fórmula leucocitaria tuvo 2,700 leucocitos con 70% de mieloblastos.

Geissler y Wurm⁵¹ estudian otro enfermo con variaciones de 4,000 a 22,000 leucocitos y de 73 a 88% de mieloblastos, en la médula ósea encontraron focos de tuberculosis con bacilos de Koch. Publican 21 pacientes con presencia de 15 a 92% de mieloblastos.

Staffurth,⁵² Gibson,⁵³ Gardner,⁵⁴ Landon⁴⁶ descubren cuadros leucemioides de tipo linfático y monocitario. En la actualidad Flores Espinosa y Sánchez-Yllades, vigilan una niña con tuberculosis diseminada e hiperesplenismo, que después de la esplenectomía hace un cuadro leucemioide persistente a expensas de monocitos.

Marchall¹⁰⁶ encuentra formas hasta con 300,000 leucocitos con fórmula leucocitaria variable, en el caso de la tuberculosis del bazo, con 10 a 50% de células embrionarias, las que a la autopsia no muestran focos leucémicos, sino solamente micronódulos necróticos ricos en bacilos de Koch, los que se encuentran muy diseminados.

Milder y colaboradores⁵⁰ consignan cuadros sanguíneos mieloblásticos, linfocitarios, monocitarios, eosinofílicos, leucopénicos y trombopénicos. Es posible el cambio de formas hiperplásicas a hipoplásicas (Medd y Hayhoe¹).

En animales a los que han inyectado dosis masivas de bacilos (Rich⁵⁵), el cuadro histológico se caracteriza por la aparición de pequeños focos de necrosis con escasa reacción de células gigantes, células epiteloideas y linfocitos. Feldman y Stasney⁵⁶ provocan cuadros leucemioides en conejos con inyecciones de tuberculina.

Uehlinger⁵⁷ describe macrófagos de bacilos de Koch en la médula ósea, lo que es muy importante para la interpretación de esta comunicación.

En lugar preferente se señala a la tuberculosis entre las causas de la osteomieloescrosis, teniendo también acción en las citopenias periféricas, concurrentes o no con osteomieloescrosis (Stodmeister,⁵⁸ Hittmair,⁵⁹ Crail,⁶⁰ Chevallier,⁶¹) o con los sucesos de la enfermedad de Vaughan, con presencia en la circulación de células embrionarias (Hittmair,⁵⁹) de serie blanca y roja, con considerable metaplasia mieloide, aún se pueden hacer evidentes alteraciones de la leucemia megacariocitaria y en ciertos casos a causar la aparición de policitemia.

La semejanza de estos procesos con los cuadros hemáticos propiamente dichos se encuentra esquematizada por Hayhoe¹ a cuya concepción hacemos nosotros algunas modificaciones (gráficas 1 y 2).

Rohr¹⁹ en la médula señala como característico el hallazgo de hiperplasias plasmocitarias, resultantes de una reticulohistiocitosis reactiva, el mismo autor consigna las relaciones causales de las enfermedades infecciosas en particular de la tuberculosis, con la osteomieloescrosis.

En nuestro medio Sánchez-Yllades y Curiel,⁴³ señalaron ya en 1948, a un paciente con tuberculosis ganglionar, presencia de eritroblastosis en la sangre y progresiva leucocitosis hasta 67,000 con acentuada linfocitosis de 28,000; en la médula hubo aumento progresivo de hematíes nucleados, los que llegaron a formar casi la totalidad de sus elementos, en otra niña con tuberculosis pulmonar evolutiva y aparición de adenopatía, en la médula ósea, hay una granulopenia progresiva que llega a la agranulocitosis (totalidad de neutrófilos: 1.8%) y un aumento ascendente de normoblastos que llegaron hasta el 93%. Hallazgo de megaloblastos y acentuada megacariopenia lesional.

Fountain⁶² estudia enfermos con cuadros leucoeritroblásticos en número de 4, en uno de ellos coexistió tuberculosis con leucemia linfática. En su publicación consigna la importancia decisiva del diagnóstico de tuberculosis en estas condiciones.

Ball⁶³ publica la historia de 3 enfermos con gran plaquetopenia y neutropenia de menos de 1,000, coincidiendo con médula con escaso número de granulocitos en 2 enfermos y con otro en aplasia. Marchall¹⁰⁷ señala que la tuberculosis puede ser una de las causas principales de la osteomieloescrosis, la que se acompaña de metaplasia mieloide, publicando un ejemplo en el que el diagnóstico diferencial se hizo por la gran eritroblastosis periférica, con la ayuda del hepatograma que demostró metaplasia mieloide, por la gran insuficiencia medular y por la presencia de condensaciones óseas radiográficas.

Greenwalt⁶⁴ señala que la aparición de nuevas drogas efectivas para la tuberculosis hace más importante distinguir entre hemopatías genuinas y causadas

por tuberculosis. Kitamura⁶⁵ en 134 pacientes con reacciones leucemoides estudiados en Japón, reporta 61 con etiología cancerosa y 15 por tuberculosa.

Las alteraciones citopénicas de la tuberculosis son muy frecuentes y pueden tomar la forma anémica Rohr,¹⁹ la que puede ser debida a una acción de hiperhemolisis. (Hemmeler,⁶⁶ Houcke,⁶⁷). Olmer⁶⁸ cita la asociación de anemia megaloblástica. Las plaquetopenias son también frecuentes Kellert,⁶⁹ Meredith y colaboradores,⁷⁰ Lapp,⁷¹ Weiner y Carter,⁷² Domart, Dreyfus, Aslanian,⁷³ Gouley, Blumberg y Grayson,⁷⁴ Gerstenberg y Reinwen,⁷⁵ es frecuente también el hallazgo de neutropenias muy acentuadas Ravina y colaboradores,⁷⁶ Mallarmé,⁷⁷ Chapman,⁷⁸ Domart,⁷⁹ Doufort.⁸⁰ Al causar hiperesplenismo puede determinar la aparición de pancitopenias, con médula ósea hiperplásica y prueba de mielocontrol con hipocelularidad Sánchez-Yllades, García, M.,⁸¹ Lozano Flores,⁸² Benhamou,⁸³ Bilski y Pasquier.⁸⁴

No forzosamente la demostración de una tuberculosis en un paciente con alteraciones leucocitarias leucémicas indica que se trate de un trastorno secundario de la sangre a la tuberculosis, sino que se ha descrito la coexistencia de una leucemia con la tuberculosis (Lowther,⁸⁵ Susman,⁸⁶ Abbat,⁸⁷ Wintrobe,⁸⁸) como relativamente frecuente y ya desde tempranas observaciones se ha citado (Siegmond,⁸⁹ Ulrich,⁹⁰ Farber,⁹¹ Muller,⁹² Rosenblatt,⁹³ Heilmeyer y Bege-
mann⁹⁴).

Se buscan las relaciones patogénicas entre la tuberculosis y el surgimiento de una leucemia, así como si la aparición de una tuberculosis actúa mejorando o empeorando la leucemia, la mayoría de las observaciones indican que viejos focos tuberculosos pueden reactivarse por la acción de leucemia. Inversamente Dameshek⁹⁵ señala la mejoría de una leucemia linfática por la aparición de una tuberculosis. La frecuencia de la complicación tuberculosa en las leucemias es señalada por Gross⁹⁶ en un 3.7% como promedio de las formas linfoides y mieloides, a la misma conclusión llega Heilmeyer⁹⁷ con un porcentaje similar.

BOSQUEJO DE LAS INVESTIGACIONES QUE PUEDEN AYUDAR AL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE AMBAS CONDICIONES

Como se ha visto el diagnóstico diferencial de estos padecimientos mieloproliferativos es de distinción tanto más difícil cuanto que se puede pasar de uno a otro, no siendo frecuentemente entidades definitivas, lo que hace casi imposible la diferenciación, que es de importancia vital para el futuro del enfermo, por lo que vemos justificado el señalar en esta condición, cuáles son los caminos que en un futuro podrán permitir el afinar este diagnóstico.

Del esquema que presentamos fácilmente se colige que la tuberculosis puede originar cuadros hemáticos que afecten a los hematíes, leucocitos, plaquetas y sistema RH con sus derivados mesenquimales, sea con aumentos de tipo leuce-

mioide, trombocitémico, eritroblástico, o sea con el déficit de ellos, neutropenia, anemia, plaquetopenia, causados por una insuficiencia medular o por hiperesplenismo. Para hacer más complicados los hechos suelen combinarse en diversos modos el déficit de un elemento con el aumento de otro, por lo que es urgente un hilo conductor en este dédalo de condiciones, que permita hacer un correcto distingo entre una hemopatía genuina y un cuadro hemático atípico de la tuberculosis; es con este intento que llegamos a la finalidad de nuestra presentación.

Es bien conocido que en el curso de la lepra lepromatosa, el nódulo característico contiene abundantes células histioides cuyo protoplasma ha sufrido una degeneración lipóide, tomando un aspecto de espuma. Estas células frecuentemente se encuentran repletas de los bacilos ácido-alcohol-resistentes de la lepra (McCarthy,⁹⁸).

DuBois⁹⁹ señaló la aparición de células de tipo espumoso en la médula ósea de la mononucleosis infecciosa.

Nuestro primer contacto con este tipo celular fue hecho en una enferma con grave enfermedad de Lucio, en cuya médula demostramos la presencia de grupos de estas células con abundantes bacilos ácido-alcohol-resistentes (microfotografías 1, 2 y 3). Estas células semejantes a las células de Virchow de las lesiones cutáneas viscerales, se caracterizan por su tamaño variable, generalmente grande, por sus límites irregulares, imprecisos, por su tendencia a agruparse, son uni o multinucleadas, sus núcleos son pequeños, picnóticos, irregulares, el protoplasma pálido con vacuolas de diferentes tamaños y formas. La importancia diagnóstica de estas células requiere un estudio más profundo de las condiciones en las que pueden aparecer en la médula ósea.

Con cierta frecuencia hemos demostrado estas células en biotopogramas, en particular en la enfermedad de Hansen y en casos comprobados de tuberculosis (microfotografías 4 y 5). Si logramos demostrar la presencia y la constancia de estas células en los procesos por bacilos ácido-alcohol-resistentes en la médula y en los lugares positivos del biotopograma, tendremos así una guía segura que con los demás datos del biotopograma pueden ser definitivos para el diagnóstico de nuestros enfermos.

Teniendo como punto de partida los hechos estadísticos y evolutivos del biotopograma en la enfermedad de Hansen (Sánchez-Yllades,¹⁰⁰) podemos señalar:

1º Linfocitosis perilesional acentuada (media en el brazo: 2,235; media en la parte superior de la lesión: 5,170).

2º Reacción inmunitaria local. (Linfocitos azurófilos en el brazo: media 408; parte superior de la lesión: media: 1,285).

3º Monocitosis perilesional (media en el brazo: 912, media en la parte superior de la lesión: 1,825).

4º Frecuente presencia perilesional de histiomonocitos, muchos de ellos ac-

tivos y llegando a la aparición de células espumosas, similares a las encontradas en la médula ósea, de células epitelioides y de células gigantes.

Actualmente iniciamos la revisión con el concepto de Hematología Integral de un grupo de tuberculosos pulmonares. Encontramos a la fecha en numerosos de ellos células espumosas (microfotografía 7) tanto en la médula como en las tomas positivas de biotopograma (Sánchez-Yllades, García Nieto y Burgos,²⁷). (Microfotografías 8, 9, y 10).

Como ejemplo de la importancia de la investigación de estas células unidas a los datos de médula y biotopograma se ejemplifica el siguiente caso:

M.L.C. (atención de los Dres. Fournier, Martínez Cortés y González), de 22 años. Ingresó el 25 de febrero al pabellón 29 del Hospital General. Alta por mejoría el 25 de julio. Continúa observándose hasta la fecha como externa.

A su ingreso, embarazo de tres meses. Un hermano con tuberculosis pulmonar. Anemia acentuada. Epistaxis, esplenomegalia, fiebre. Anemia, leucopenia, neutropenia. El estudio especializado del hematíe confirma diagnóstico de anemia hemolítica (gráfica 3).

Médula ósea con hiperplasia de hematíes nucleados, numerosos macrófagos, células reticulares multinucleadas, linfopenia muy acentuada. Prueba de mielocontrol esplénico característica de hiperesplenismo (Sánchez-Yllades,¹⁰¹ Sánchez-Yllades, Cabildo,¹⁰²).

Evolución:

1er mes. Fiebre. Aborto espontáneo. Persiste anemia, leucopenia, plaquetopenia.

2o mes. Ictericia. Células espumosas en médula. Biotopograma positivo en I y V lumbar con monocitosis, histiomonocitosis y células espumosas (microfotografía 6).

3er mes. La enferma fue esplenectomizada y colecistectomizada. El reporte histopatológico de la Unidad de Patología es: esplenomegalia congestiva y colecistitis crónica. Persisten en médula ósea y biotopograma, células espumosas.

4o mes. Dolor en el trayecto del frénico izquierdo. Aparece brote leucocitario y acentuada hiperplaquetosis. Telerradiografía de tórax normal. Urografía excretora: caliectasia moderada, sugestiva de pielonefritis bilateral. Continúa biotopograma positivo. Mielograma con células espumosas.

5o mes. Ocho baciloscopías de orina negativas, aún hay células espumosas. Urocultivo del 24 de junio de 1963; desarrollo de bacilos ácido-alcohol-resistentes.

BIOTOPOGRAMA EN LAS LEUCEMIAS GENUINAS

Los biotopogramas efectuados a la fecha de enfermos leucémicos muestran que las variaciones son únicamente por mayor o menor concentración hemática local, pero sin alteraciones substanciales de la repartición leucocitaria y sin reac-

ción azurofílica ni histioide. Estudiamos en la actualidad a un paciente, con diagnóstico inicial de leucemia mieloblástica (Sánchez-Yllades,¹⁰³).

M.M. (atención Dr. Enríquez E., Pabellón 10-43). 51 años. Ocho meses con disnea, fiebre, hígado y bazo no palpables. Insuficiencia medular grave, los mielogramas varían entre 7,500 a 18,000 elementos nucleados, ausencia de megacariocitos, discreto aumento de mieloblastos y basófilos de tejido. Los mieloblastos tienen caracteres muy anaplásicos. El mielocontrol hepático muestra ausencia de variaciones (Sánchez-Yllades, García M.,¹⁰⁴). Anemia, leucopenia, neutropenia y presencia de mieloblastos que no han sobrepasado de 11.5%. Se piensa en leucemia complicada con proceso toxi-infeccioso. Continúan inalteradas hasta la fecha estas desviaciones patológicas. Hay 2,500 leucocitos, 775 por mm^3 neutrófilos y 75 mieloblastos por mm^3 en la última biometría. Los biotopogramas demostraron aparentes zonas de inmunidad en VII axilar anterior derecha e hipocondrio derecho. El biotopograma evolutivo en hipocondrio derecho permite comprobar:

1o. Cantidades semejantes de leucocitos, neutrófilos y mieloblastos en la biometría y en el biotopograma.

2o. Aparente linfocitosis y brotes de azurofilia en hipocondrio derecho (microfotografías 17, 18 y 19).

3o. Evidente monocitosis, persistente en la misma zona.

Aún en hipocondrio derecho y en VII axilar anterior derecha se encuentran células con francos caracteres histioides que inician vacuolización protoplásmica, fibroblastos (microfotografía 14) y presencia de restos nucleares de megacariocitos (microfotografía 16) y plaquetas vesiculosas gigantes (microfotografía 15) semejantes a los encontrados en enfermos tuberculosos.

La radiografía sugiere tumor hepático. El estudio laparoscópico (Dr. Cerecedo) muestra plegamiento del hígado por perihepatitis. No se pudo hacer biopsia.

El paciente ha iniciado su tratamiento con 1 gramo diario de estreptomina y 6 pastillas de hidradida al día. Ha habido mejoría en las condiciones generales. No ha aumentado el número de hematíes ni de leucocitos, pero ha habido un considerable aumento en la inmunidad local de hipocondrio y de VII axilar anterior derecha (esquemas 4 y 5).

Sin querer desprender ninguna conclusión presentamos estos dos ejemplos, con cuadros hemáticos diferentes; en uno, anemia hemolítica e hiperesplenismo, con tuberculosis evolutiva comprobada, y el otro, aún en estudio, calificado como leucémico, sospechoso de padecer un cuadro leucemioide secundario, con objeto de evidenciar la importancia futura del concepto que sustentamos de una Hematología Integral, puesto que la aplicación de él, sistemáticamente efectuada en nuestros pacientes hematológicos podrá demostrarnos, en particular por el ha-

llazgo de células espumosas y los cambios del biotopograma, un camino para distinguir entre hemopatías genuinas y tuberculosis.

En numerosos enfermos de leucemia hemos encontrado que el biotopograma es uniforme y que sólo hay variaciones en el número de hematíes y leucocitos con el tipo del síndrome poliglobúlico, probablemente por alteraciones vasculares locales, pero sin cambios substanciales ni en la repartición porcentual leucocitaria, ni en el número de células embrionarias, ni la inmunidad local medida por el número de linfocitos azurófilos y con histiomonocitosis, adquiriendo particular importancia que en estos lugares se patentice la presencia de células espumosas (Sánchez-Yllades,¹⁰⁵).

Por lo tanto, la ruta nueva que señalamos, que ejemplificamos con estos dos pacientes, y que proponemos como un camino para diferenciar estos grupos de padecimientos es:

Al demostrar por una biometría hemática y por un mielograma la existencia de un padecimiento aparentemente genuino del sistema hematopoyético: leucemia en cualesquiera de sus tipos (aguda o crónica, mieloide, linfoide o reticular), eritroblastosis, hiperesplenismo con plaquetopenia, neutropenia o anemia, trombocitemia o poliglobulia, hacer estas investigaciones:

- 1o. Búsqueda de células espumosas en la médula ósea.
- 2o. Biotopograma general buscando en especial las células espumosas en la zona positiva.
- 3o. Seriación de los biotopogramas en las zonas positivas, para comprobar sus cambios evolutivos, que son fundamentales.
- 4o. Observación de las alteraciones acaecidas en la médula ósea, por varios mielogramas sucesivos.
- 5o. Investigación orientada por el biotopograma, clínica y de gabinete, de los órganos sospechosos: pulmón, mediastino, peritoneo, riñón, vías urinarias, etc. Un resultado negativo de estas investigaciones frente a la persistencia de la evolutividad en la zona positiva de biotopograma, indica no rechazar la técnica por novedosa, sino insistir en dicha investigación, ya que puede ser salvadora para el paciente. El primer ejemplo que presentamos es el testigo de que la persistencia de los datos positivos del biotopograma permitió en esta enferma, de condición clínica bastante intrincada, afirmar la causa del padecimiento y por lo que se hizo una terapéutica adecuada.

En la presente comunicación, queremos enfatizar la importancia que tiene la aplicación de nuestro concepto de Hematología Integral, en una de sus múltiples facetas, cuando con las pruebas funcionales directas de médula ósea, con el biotopograma y con la biometría hemática, se hace un estudio en conjunto del enfermo, formando un todo en el que la seriación de estudios va a dar un carácter dinámico a esta modalidad, que se muestra ya tan prolífica en los más diversos campos de la Patología.

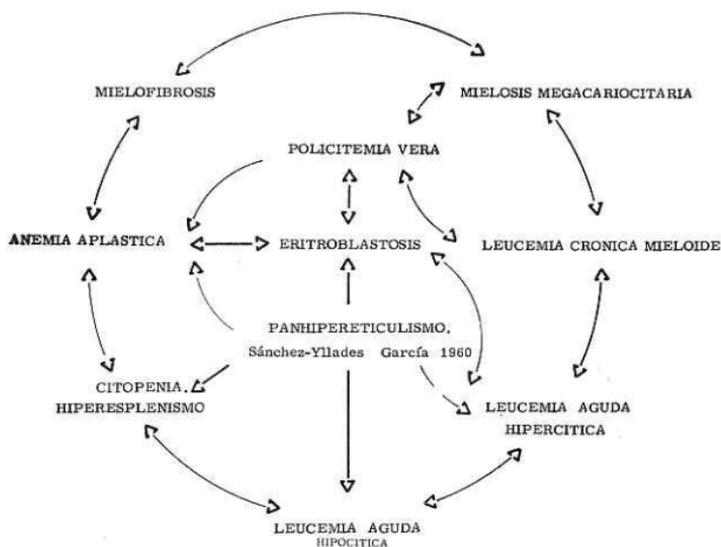
Sirven como pauta los dos ejemplos, que para testificar brevemente nuestras afirmaciones, hemos presentado a ustedes. De ellos se deriva la trascendencia de la investigación sistemática en el mielograma de las células patológicas del retículo macrófágico que han sufrido la degeneración espumosa, la importancia del biotopograma, principalmente la investigación de las reacciones de linfocitos azurófilos, que parecen medir la reacción inmunitaria local, de histiomonocitos, que frecuentemente muestran su capacidad de fagocitosis, así como las cifras de linfocitos y monocitos.

Por la estadística se ha demostrado que estas diferentes reacciones son muy evidentes en la lepra nodular, como lo justifican los valores numéricos derivados del estudio del biotopograma perilesional.

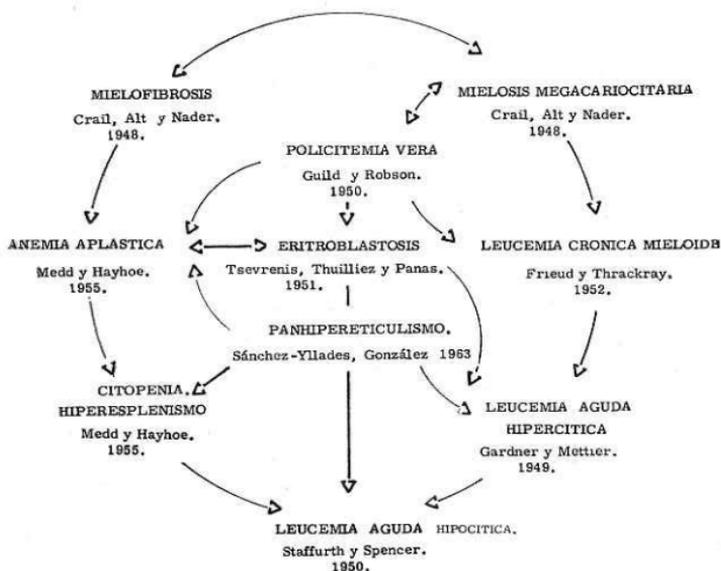
Previendo la repercusión de nuestras afirmaciones y queriendo presentar a esta H. Academia las primicias de ellas, es por lo que reseñamos el camino que en la actualidad proseguimos, sin que por ello abarquemos todas las facetas de estas investigaciones. Por lo que a título de comunicación previa consignamos la metodología empleada, y prevenimos la utilización de estas investigaciones en el futuro de los enfermos hematológicos.

En fecha próxima y con motivo del centenario de nuestra Academia, pasaremos revisión a las aportaciones del biotopograma en el curso de las insuficiencias medulares, lo que viene a completar en un número satisfactorio de pacientes las aportaciones de este trabajo.

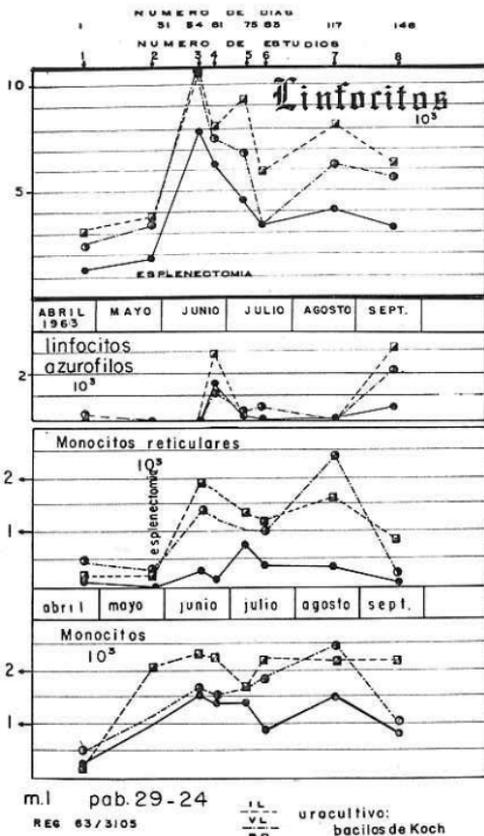
GRAFICAS Y MICROFOTOGRAFIAS



GRÁFICA 1. Esquemización de los síndromes hematológicos mieloproliferativos y aplásicos. (Modificación al esquema original de Hayhoe). Se muestra la reversibilidad de los padecimientos hematológicos genuinos. Hemos agregado en este cuadro el síndrome de pan-hiper-reticulismo descrito por nosotros, que se manifiesta por proliferación universal del SRH y todos sus derivados mesenquimales y hemáticos. También señalamos el hiperesplenismo que origina citopenias periféricas que evolucionan habitualmente con hiperplasia medular.



GRÁFICA 2. En el esquema (modificado de Hayhoe) se encuentran colocados los padecimientos en el mismo orden y relación que en el anterior cuando son provocados por la tuberculosis, según los autores que los han descrito como secundarios a esta causa y no como enfermedades hemáticas genuinas.



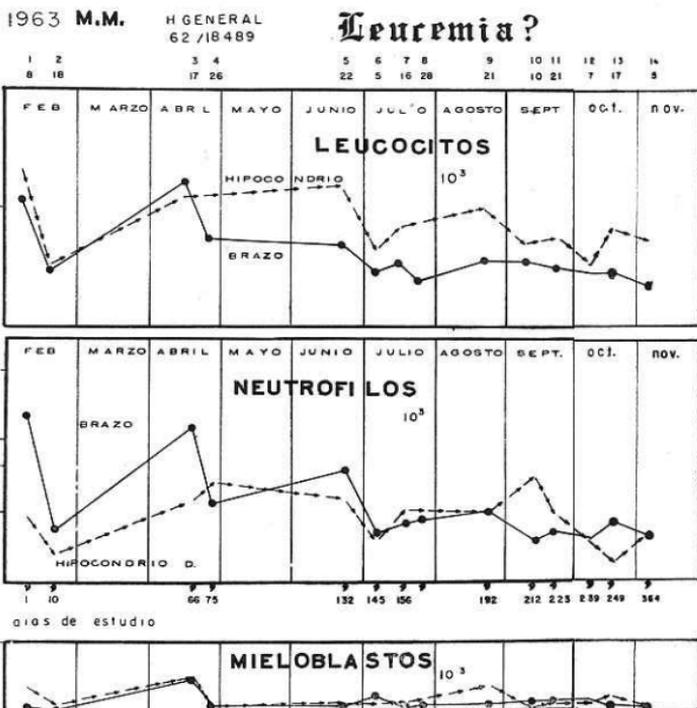
GRÁFICA 3. Datos evolutivos comparativos de linfocitos, linfocitos azurófilos, monocitos y monocitos reticulares en la sangre venosa y en el biotopograma de una paciente con anemia hemolítica adquirida, hipersplenismo y tuberculosis urinaria. Como se indica en el texto se encontraron en forma reiterada células espumosas en biotopograma y en médula ósea. En la gráfica se pueden constatar también las modificaciones que se apreciaron después de la esplenectomía.

Linfocitos. Desde antes de la esplenectomía son más abundantes en cifras absolutas en el biotopograma. Después de la intervención aumentan considerablemente en la biometría, pero aún se hace más evidente este incremento en el biotopograma. En el curso de un mes los linfocitos disminuyen permanentemente en la sangre venosa para mantenerse elevados en el biotopograma.

Linfocitos azurófilos. Antes de la intervención quirúrgica no hay reacción inmunitaria, después de ella aparecen varios brotes de linfocitos azurófilos con su característica marcha en agujas, en particular en I lumbar, fácilmente se comprueba la escasa amplitud de la reacción inmunitaria en la sangre venosa.

Monocitos. Franco predominio de monocitosis en I lumbar. Aumento evidente de los monocitos tanto en la sangre venosa como en el biotopograma. Mayor persistencia de esta monocitosis en I lumbar.

Histiomonocitos. Antes de la intervención en I lumbar hay una franca reacción histiomonocitaria. Después de la extracción del bazo hay un aumento evidente en la sangre venosa; este aumento se hace mayor en las investigaciones del biotopograma donde persiste en particular en I lumbar.



GRÁFICA 4. Datos evolutivos del paciente M.M. segundo ejemplo de esta comunicación. Se hizo la gráfica de las alteraciones de hipocondrio derecho, siendo muy semejantes las obtenidas en VII axilar anterior derecha.

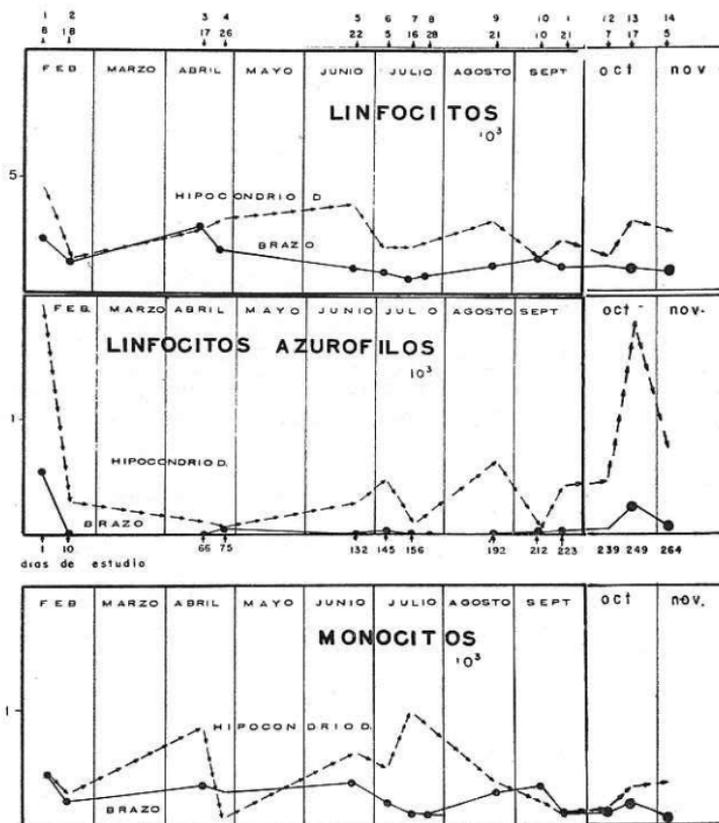
Leucocitos. Todo el curso evolutivo se ha hecho a expensas de leucopenia. El número de leucocitos es muy similar en el antebrazo y en hipocondrio derecho, anotándose únicamente menor grado de leucopenia en los últimos estudios en el hipocondrio derecho.

Neutrófilos. Al iniciar la observación hay un número ligeramente mayor de neutrófilos en el brazo que en el hipocondrio derecho, para posteriormente hacerse completamente similares los recuentos obtenidos en ambos sitios.

Mieloblastos. Es muy importante la circunstancia de que los mieloblastos han persistido en pequeño número durante toda la observación, siendo este número muy semejante en el antebrazo y en la investigación del biotopograma.

Nota: Por el interés particular de la evolución de este paciente se prosiguió su observación hasta el momento de entregar el trabajo para su publicación (8-XI-1963).

1963 M.M. H.General 62/18489 Leucemia?



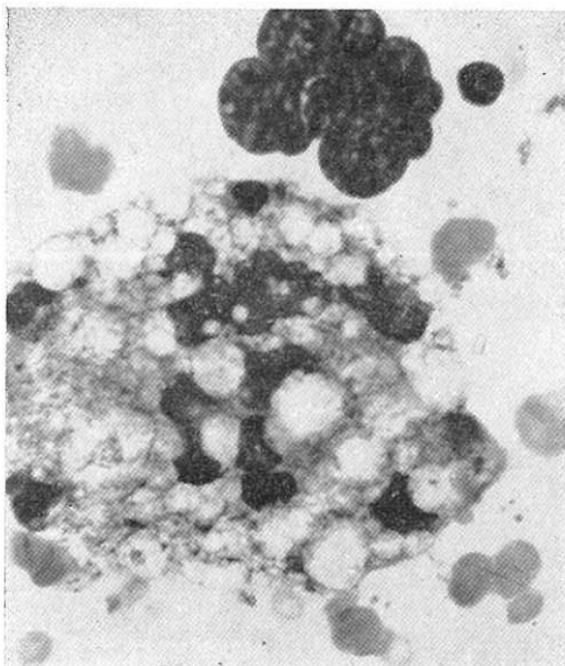
GRÁFICA 5. En el mismo paciente M.M. se consignan los cambios de la serie agranulocitaria.

Linfocitos. Hay una clara diferencia en el número de linfocitos que están aumentados en el biotopograma de hipocondrio en relación con el número demostrado en la sangre venosa. Se nivelan sus cifras durante 2 estudios para que posteriormente exista mayor cantidad de linfocitos en el hipocondrio.

Linfocitos azurófilos. Los cambios son proporcionalmente más evidentes. Al ingreso franca reacción inmunitaria en hipocondrio derecho, desaparece el brote inmunitario, para que posteriormente surja la reacción inmunitaria local, en forma de ondas.

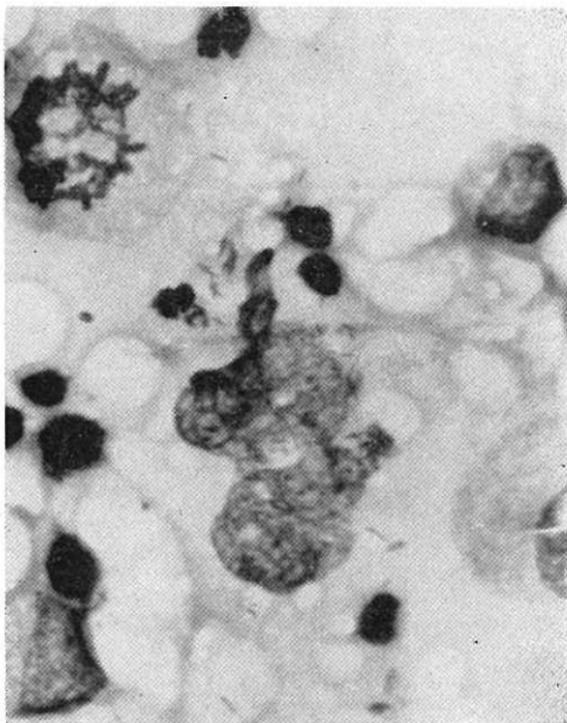
El mismo fenómeno pudimos apreciarlo en el biotopograma de VII axilar anterior derecha.

Monocitos. Aparecen dos ondas muy evidentes de monocitosis local en la zona de hipocondrio derecho.

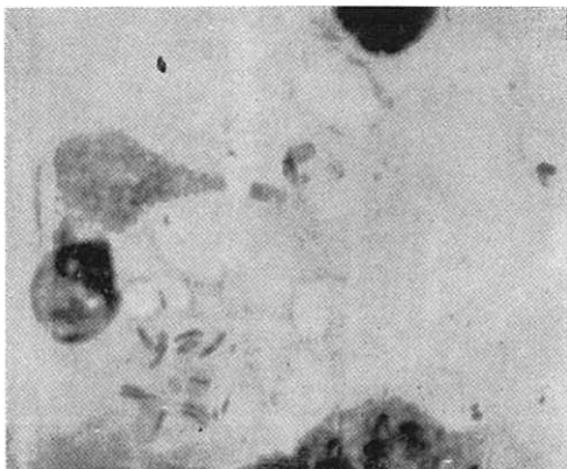


MICROFOTOGRAFÍA 1. Sincicio reticular característico de la médula ósea de una enferma con lepra nodular de tipo Lucio de evolución muy grave. El gran tamaño de la célula y el aspecto espumoso del protoplasma son muy evidentes, en la gran masa protoplásmica común hay porciones alargadas que en la preparación original tienen tintes rojizos. Al lado de este sincicio hay un resto nuclear megacariocitario, el que nos sirve para comparar el tamaño de este elemento sincicial. Compruébense los numerosos núcleos de bordes festoneados, algunos ya degenerados y el aspecto peculiar de las burbujas protoplásmicas (120718-61-S.V. ISSSTE).

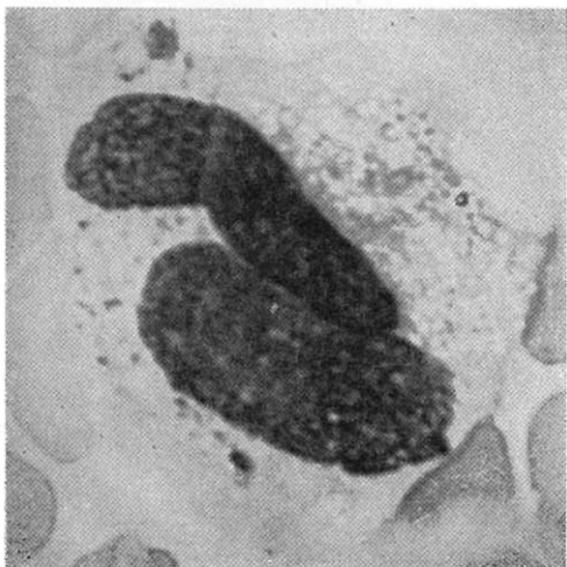
NOTA: En esta y las microfotografías que siguen se demuestra en forma patente la logística que nos ha conducido a la valoración de la célula espumosa en su posible significación para el diagnóstico diferencial entre hemopatías y procesos toxi-infecciosos.



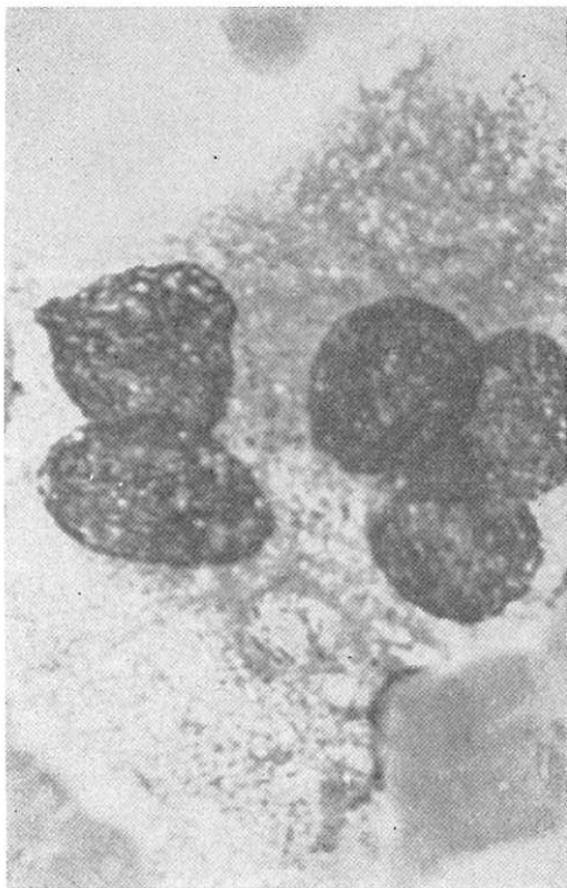
MICROFOTOGRAFÍA 2. En el mismo paciente, después de colorear por el Ziehl-Neelsen los frotis de la médula ósea, en el interior de las células gigantes se comprueban numerosos bacilos ácido-alcohol-resistentes. La microfotografía demuestra una célula binucleada, de núcleos degenerados y con numerosos bacilos de Hansen (120718-61-S.V. ISSSTE).



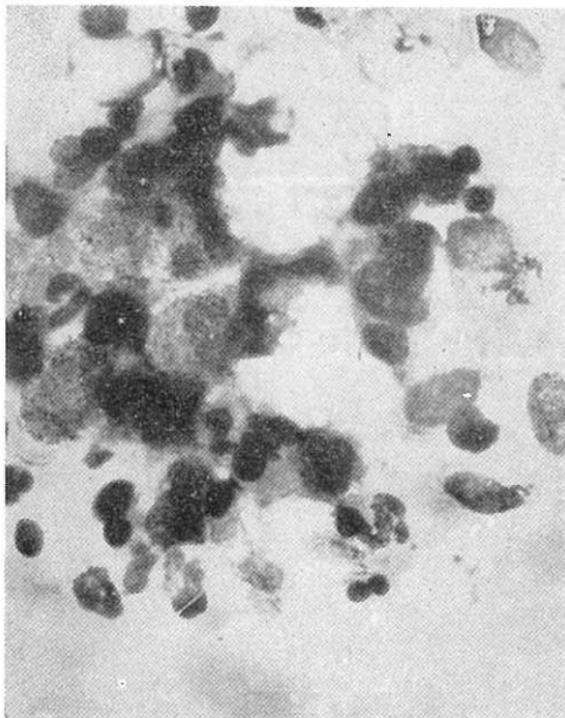
MICROFOTOGRAFÍA 3. La médula ósea de la misma enferma coloreada por Ziehl-Neelsen muestra en porciones más delgadas del frotis bacilos de Hansen muy evidentes (120718-61-S.V. ISSSTE).



MICROFOTOGRAFÍA 4. El interés de la investigación de las células espumosas es más patente si se pueden demostrar en el biotopograma. En las cercanías de la lesión nodular leprosa, a su ingreso al Hospital General, en un paciente con grave enfermedad de Lucio, se comprobó la presencia de células espumosas de tipo epiteloide (J.H.L. Biotopograma No. 772).

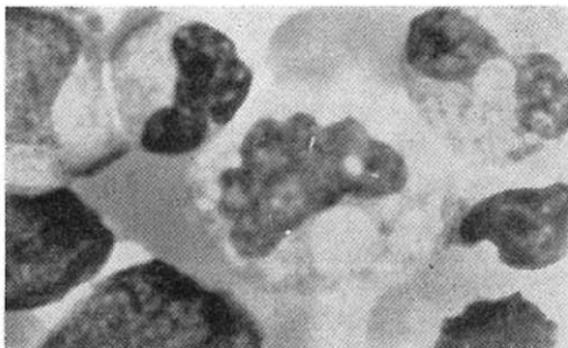


MICROFOTOGRAFÍA 5. Biotopograma de cercanías de la lesión. Célula espumosa gigante, cuyo gran tamaño se hace evidente al compararla con los hematies circunvecinos. La célula muestra protoplasma finamente espumoso (J.H.L. Biotopograma No. 772).

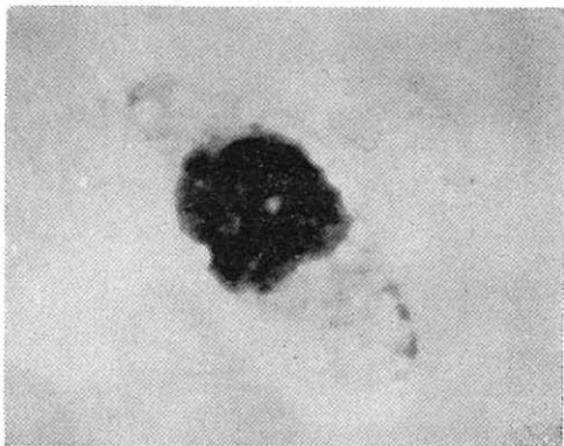


MICROFOTOGRAFÍA 6. Frotis de médula ósea practicado inmediatamente después de la esplenectomía. Se ve un acúmulo celular donde por su aspecto claro destacan dos células espumosas (Mielograma No. 7914, M.L.C.).

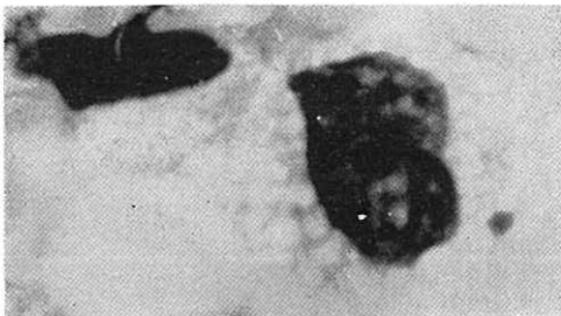
NOTA: Esta y las microfotografías siguientes corresponden a pacientes con tuberculosis.



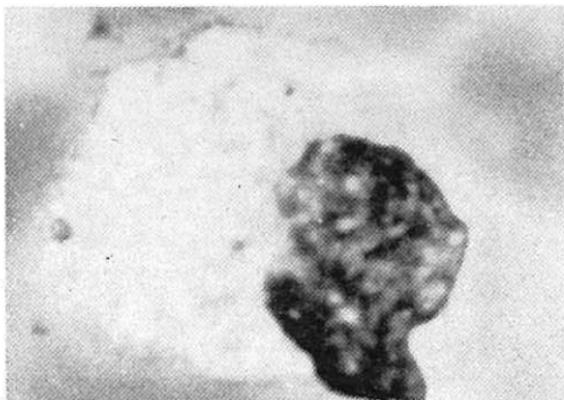
MICROFOTOGRAFÍA 7. Célula espumosa en frotis de médula ósea de paciente con tuberculosis pulmonar. En el protoplasma de la célula reticular hay grandes vacuolas. El núcleo inicia degeneración (Mielograma No. 8811, R.).



MICROFOTOGRAFÍA 8. Célula espumosa demostrada en el biotopograma tomado en VII axilar anterior izquierda de un paciente con tuberculosis visceral diseminada (Biotopograma No. 1462, L.).



MICROFOTOGRAFÍA 9. En la misma paciente en el biotopograma de VII axilar anterior derecha se comprueba la presencia de células espumosas, que como la que se ve en la microfotografía tiene el protoplasma con abundantes burbujas (C.L. Biotopograma No. 1462).

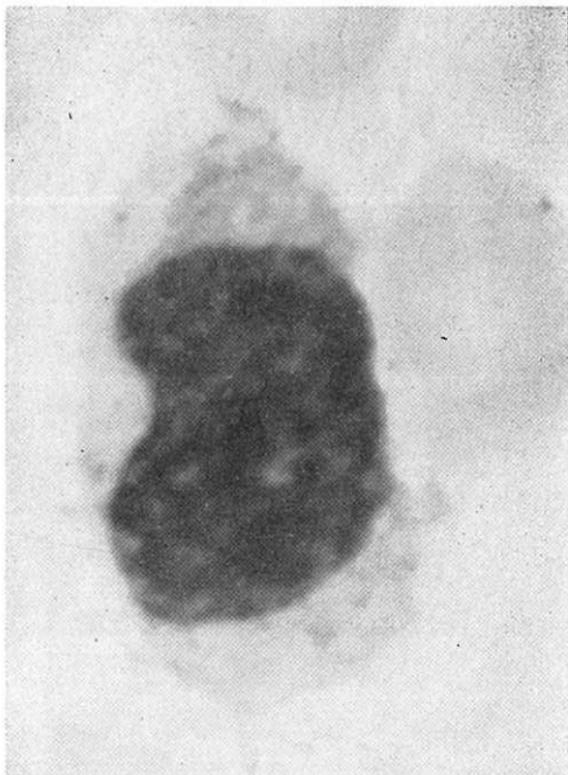


MICROFOTOGRAFÍA 10. En la zona VII axilar anterior izquierda de la misma enferma se obtuvo la microfotografía de este célula cuyo núcleo está muy degenerado, el protoplasma con vacuolización que es muy semejante a la de las células de la médula ósea (C.L. Biotopograma No. 1462).



MICROFOTOGRAFÍA 11. Elemento de tamaño gigantesco, de núcleo de estructura muy cerrada y de protoplasma de color muy pálido, en el que se ve la iniciación de vacuolización, muy semejante a la constatada en las células espumosas que hemos demostrado en los enfermos de tuberculosis y lepra. En la zona yuxtannuclear protoplásmica hay una porción con grandes vacuolas. Borde protoplásmico irregular.

NOTA: Esta y las microfotografías que siguen, corresponden al enfermo M.M.C.; todas ellas se refieren a frotis de hipocondrio derecho y VII axilar anterior derecha. (Bitopograma No. 1516).



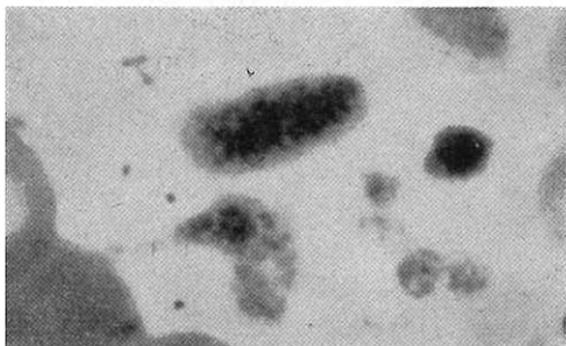
MICROFOTOGRAFÍA 12. Célula de tipo histiomonocitario. El protoplasma muestra iniciación de vacuolización; el tamaño del núcleo es considerable. El perfil protoplásmico tiene numerosas prolongaciones pseudopódicas.



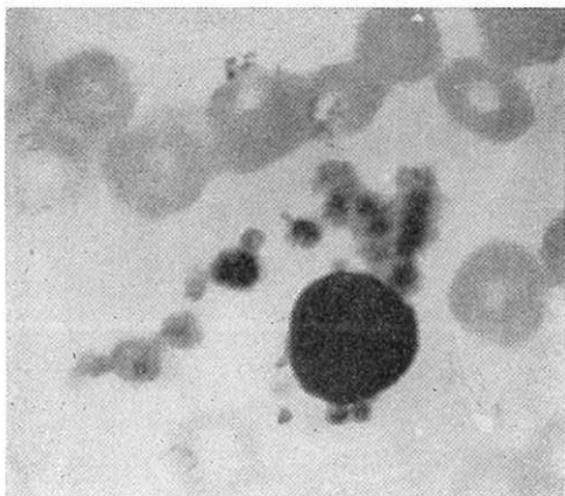
MICROFOTOGRAFÍA 13. Elemento muy alargado, de protoplasma irregular y con formación de muy abundantes y finas prolongaciones protoplásmicas, núcleo voluminoso. La célula histioide muestra tendencia a la evolución hacia fibroblasto.



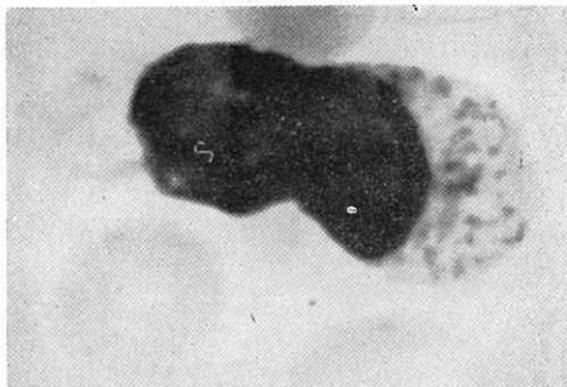
MICROFOTOGRAFÍA 14. Fibroblasto característico. Compruébese el aspecto denso de la cromatina nuclear y la forma alargada del cuerpo celular.



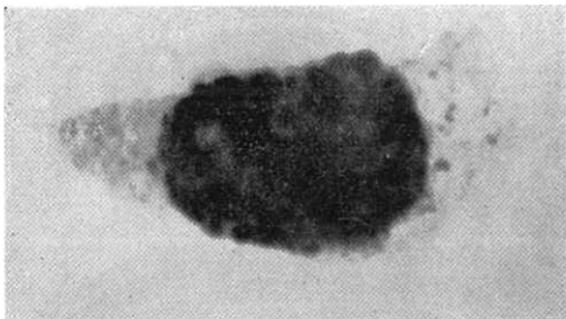
MICROFOTOGRAFÍA 15. Plaquetas muy semejantes a las encontradas en algunos casos de tuberculosis comprobada. Se caracterizan por que las granulaciones azurófilas del cromómero son gruesas y muy conglomeradas en el centro de la plaqueta; estas granulaciones están rodeadas por una zona clara de hialómero muy aparente. En otras plaquetas el cromómero es muy escaso y formado por gruesos gránulos.



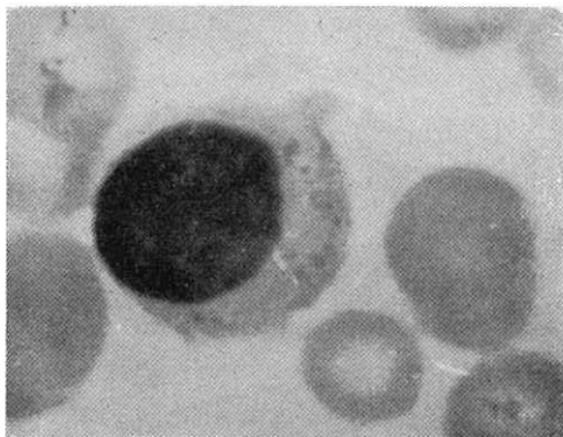
MICROFOTOGRAFÍA 16. Se comprueba la presencia de un resto nuclear de megacariocito rodeado por plaquetas vesiculosas.



MICROFOTOGRAFÍA 17. Linfocito de gran tamaño cuyo protoplasma está cubierto por toscas granulaciones azurófilas, núcleo de estructura cromatínica muy tosca. Esta microfotografía corresponde al biotopograma tomado durante el tratamiento con estreptomycin.



MICROFOTOGRAFÍA 18. Linfocito de gran tamaño con protoplasma abundante que inicia vacuolización y con escasos granos azurófilos.



MICROFOTOGRAFÍA 19. Linfocito patológico de gran tamaño y cuyos granos azurófilos tienden a colocarse a modo de formar bastoncillos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hayhoe, F. G. H.: *Leukaemia Research and Clinical Practice*. London, J. & A. Churchill, Ltd., 1960.
2. Bushnell, G. E., y Treuholtz, C. A.: *Arnets' method in the clinical study of pulmonary tuberculosis*. Med. Rec. 73: 471, 1908.
3. Bethoux, L.: *Myélogramme et granulations toxiques ou pathologiques dans la tuberculose pulmonaire chronique*. Sang. 572: 16, 1944.
4. Benzancon, F. y Bousser, J.: *La formule hémo-leucocytaire dans la tuberculose pulmonaire*. Rev. de la tuber. 515: 6, 1941.
5. Lawonn, H.: *Das Hämamyelogramm in der Tuberkuloseklinik und seine synoptische. Auswertung* Zochr. tabk. 105: 158, 1954.
6. Stobie, E., y McMenemey, W. C.: *The interpretation of hemograms in pulmonary tuberculosis*. Am. Rev. Tub. 39: 61, 1939.
7. Sánchez-Yllades, L., y Del Castillo, H.: *Estudios Estadísticos sobre la Hematología de la Tuberculosis*. Mem. del Primer Congreso Mexicano de Medicina, 1: 531, 1947.
8. Leitner, L.: *Bone Marrow Biopsy. Haematology in the Light of Sternal Puncture*. J. & A. Churchill, Ltd., London, 1949.
9. Medlar, E. M.: *Further Studies on the Pathological Significance of the Leucocytic Reaction in Tuberculosis*. Am. Rev. Tuberc. 31: 611, 1935.
10. Matthés, M.: *Lehrbuch der Differentialdiagnose innerer Krankheiten*. 2. Aufl. J. Springer, Berlín, 1921.
11. Cunningham, R. S., Sabin, F. R., Sugiyama, S., y Kindwall, A.: *The role of the monocyte in tuberculosis*. Bull. Johns Hopkins Hosp. 37: 231, 1925.
12. Cunningham, R. S., y Custer, R. P.: *Studies on the structure and function of bone marrow. IV. Bone Marrow in agranulocytosis*. A. J. M. Sc. 189: 507, 1935.
13. Doan, C. A., y Sabin, F. R.: *The relation of the tubercle and the monocyte lymphocyte ratio to resistance and susceptibility in tuberculosis*. J. Exper. Med. 52: 113. Suppl. 3, 1930.
14. Labendzinski, F.: *Ergebnisse von 44 Sternalpunktionen bei Lungentuberkulose*. Folia haemat. (Lpz.) 59: 172, 1938.
15. Biernacki, A.: *La formule morphologique de la moelle osseuse dans la tuberculose cavitaire*. Bull. int. Acad. pol. Sc. 811, 1936.
16. Quattrin, N.: *La malattia di Hand-Schüller-Christian quale reticuloendotheliosi primitiva aleucaemica con cholesterostechia*. Riforma med. 56: 1292, 1940.
17. Bernard, J.: *Maladies du sang et des organes hématopoïétiques*. Flammarion, París, 1948.
18. Révol, L.: *L'Exploration de la Moelle Osseuse par ponction sternale. Myélogrammes normal et pathologiques*. París, 1938.
19. Rohr, K.: *Das Menschliche Knochenmark*, Georg Thieme Verlag. Stuttgart, 1960.
20. Sundberg, R. D., y Spink, W. W.: *The histopathology of lesions in the bone marrow of patient having active brucellosis*. Blood, 1947. Special issue Nr. 1-S. 7.
21. Hovde, F., y Sundberg, D.: *Granulomatous lesions in the bone marrow in infectious mononucleosis. A comparison of the Changes in the bone marrow in infectious mononucleosis with those in brucellosis, Tuberculosis, Sarcoidosis and Lymphatic Leukemia*. Blood. 5: 209, 1950.
22. Pease, G. L.: *Granulomatous lesions in bone marrow*. Blood. 11: 720, 1956.
23. Schleicher, E. M.: *Miliary tuberculosis of the bone marrow*. Amer. Rev. Tbc. 53: 115, 1946.
24. Stahel, R.: *Reaktionen an Granulationsgewebe im Knochenmark bei Miliartuberkulose und Boeschscher Krankheit*, Folia haemat. (Lpz.) 61: 345, 1939.
25. Forteza, Bover: *El Diagnóstico por la Punción Esternal*, Ediciones Morata, Madrid, 1946.
26. Moeschlin, S.: *Die Milzpunktion*. Benno Schwabe, Basel, 1947.
27. Sánchez-Yllades, L., García Nieto, y Burgos, I.: *El estudio integral de la Hematología de la Tuberculosis; la prueba de Rebeck modificada*. (En preparación), 1963.
28. Volpe, A.: *Sulla etiologia della leucemia e suoi rapporti con al tubercolosi*. Arch. internaz. di med. e chir. 12: 161, 1896.
29. Roth, C.: *Ueber einen bemerkenswerten Blutbefund bei einem Fall von subakuter Miliartuberkulose*. Ztschr. f. klin. Med. 78: 75, 1913.
30. Marchall, M.: *A case of acute miliary tuberculosis*. Arch. Int. Med. :6: 1045, 1915.

31. Storti, E., y Mauri, C.: *Leukämoide Reaktionen. Handbuch der gesamten Hämatologie.* Urban & Schwarzenberg. München, Berlin. 188, 1963.
32. Piassavy, A., Bernard, S., y Salmon, M.: *Anémie grave et leucémie aiguë chez un tuberculeux.* Bull. et mem. d. hop. de Paris. 47: 1066, 1923.
33. Medd, E. W., y Hayhoe, F. G. H.: *Tuberculous Miliary necrosis with pancytopenia.* Quart. J. Med. 24: 351, 1955.
34. Halle, B., Stark, O., y Radosevic, V.: *Sepsis Tuberculosa Acutissima Pseudoleucemica.* Proc. of the Eight Con. Eur. Soc. of Hematology. Basel Karger New York, 1961.
35. Chevallier, P., Bernard, J., Bilski-Pasquier, G., y Christol, D.: *La tuberculose aiguë pseudoleucosique.* Sem. Hôp. Paris. 30: 13, 1954.
36. Bilski-Pasquier, G.: *Les pancytopenies tuberculeuses sans splénomégalie notable.* Sang. 29: 2, 1958.
37. Heck, F. J., y Hall, B. E.: *Leukaemoid reactions of myeloid type.* J. Amer. med. Ass. 95: 112, 1939.
38. Hill, J. M., y Duncan, C. N.: *Leukäemoid reactions.* Amer. J. med. Sci. 201: 847, 1941.
39. Hiltz, S. V., y Shaw, C. C.: *Leukaemoid blood reactions.* New England J. Med. 249: 434, 1953.
40. Krumbhaar, E. B.: *Leukäemoid blood pictures in various clinical conditions.* Amer. J. Med. Sci. 172: 519, 1926.
41. Leibowitz, S.: *Tuberculous sepsis with a myeloblastic blood picture.* Arch. Path. 25: 365, 1938.
42. Downey, H., Major, S. G., y Noble, J. F.: *Leukemoid blood pictures of the myeloid type.* Folia Haematol. 41: 493, 1930.
43. Sánchez-Yllades, L., y Curiel, J. J.: *Cuadros Hemáticos Atípicos en la Tuberculosis.* Bol. Med. del Hospital Infantil. Méx. V: 522, 1948.
44. Wiechmann, E.: *Milärtuberkulose und sekundäre Myeloblastose.* Med. Klin. 18: 1086, 1922.
45. Quentin, L.: *Sur un cas de leucémie aiguë atypique dans ses caracteres cliniques et son évolution: leucémie et tuberculose.* Bull. et mém. Soc. méd. d. hop. de Paris. 48: 31, 1924.
46. Landon, J. T.: *Conditions simulating acute lymphatic leukemia.* Am. J. M. Sc. 170: 37, 1925.
47. Thompson, W. P.: *Abnormalities in white blood cell response (leukemoid, atypical leukemic and leucopenic blood pictures).* Am. J. Med. Sc. 182: 334, 1931.
48. Ewing, J.: *Clinical Pathology.* Lea Broth. Co., Phil., 1901.
49. Marzullo, E. R., y Veer, J. A. De: *Tuberculosis simulating acute leukemia.* Am. J. Med. Sc. 182: 372, 1931.
50. Milder, E., Oxenhorn, S., Schlecker, A., Naji, A., y Nieparent, H.: *A case of Miliary Tuberculosis simulating acute blastic leukemia.* J.A.M.A. 177: 117, 1961.
51. Geissler, H., Wurm, H.: *Tuberkulose und myeloblastische Reaktion.* Klin. Wschr. 1212, 1939.
52. Staffurth, J. S., y Spencer, H.: *Aleukaemic leukaemoid response in miliary tuberculosis.* Blood. 5: 1161, 1950.
53. Gibson, A.: *Monocytic leukaemoid reactions with tuberculosis and a mediastinal teratoma.* J. Path. Bact. 58: 469, 1946.
54. Gardner, F. H., y Mettier, R. S.: *Lymphocytic Leukemoid Reaction of the Blood Associated.* Blood, IV: 767, 1948.
55. Rich, A. R.: *The Pathogenesis of Tuberculosis.* 2nd. Edn. Springfield, Ill. and Baltimore: Charles C. Thomas, 1951.
56. Feldman, W. H., y Stasney, J.: *Leukaemoid response in tuberculous rabbits to administration of tuberculin.* Amer. J. med. Sci. 28: 193, 1937.
57. Uehlinger, E.: *Die allgemeine pathologische Anatomie der Hypo- und Reaktionen des myelo-poetischen Systems.* Handbuch der Gesamten Hamatologie. Urban. & Schwarzenberg. München. Berlin. IV: 14, 1963.
58. Stodmeister, R., y Sandküler, S.: *Osteosklerose und Knochenmark fibrose.* Thieme. Stuttgart, 1953.
59. Hittmair, A.: *Die splenopathische Markemmung.* Handbuch der Gesamten Hämatologie. Urban & Schwarzenberg. München, Berlin. 329, 1963.

60. Crail, H. W., Alt, H. L., y Nadler, W. H.: *Myélobiose associée à la tuberculose, relation de 4 cas*. Blood, dec. 3, 1948.
61. Chevallier, P., Bilski-Pasquier, G., y Thiaucourt, P.: *Les hémopathies tuberculeuses malignes*. Haematologica, 42: 8 bis, 1957.
62. Fountain, R. J.: *Blood Changes Associated with Disseminated Tuberculosis: Report of Four Fatal Cases and Review*. M. J. 2: 79, 1954.
63. Ball, K., Joules, H., y Pagel, W.: *Acute Tuberculous Septicemia with Leukopenia*. Brit. M. J. 2: 873, 1951.
64. Greenwalt, T. J., Dessel, H., y Lubitz, M. J.: *Unusual Hematologic Syndromes. Associated with Tuberculosis. Proceedings of the Fourth International Congress of the International Society of Hematology*. Grune & Stratton, New York, 183, 1954.
65. Kitamura, S.: *Pathology of Leukemoid Reaction. With Special reference to its Nature and the Statistical Observations in Japan*. Proceedings of the VIIIth International Congress of Hematology, 512, 1962.
66. Hemmler, G., y Lob, M.: *Anémie hémolytique par tuberculose de la rate*. Le Sang, 263: 21, 1950.
67. Houcke, E. F.: *Anémie tuberculeuse et rate macrophagique*. C. R. Soc. Biol. 871: 96, 1927.
68. Olmer, J., Mongin, M., y Marriq, P.: *Les hémopathies tuberculeuses graves (à propos d'un cas typique avec anémie mégaloblastique)*. Marseille méd. 95: 10, 1958.
69. Kellert, H. M.: *Miliary tuberculosis of the spleen with thrombocytopenic purpura*. J.A.M.A. 2193: 96, 1931.
70. Meredith, H. C., Early, J. Q., y Becker, W.: *Tuberculous splenomegaly with hyperesplenism syndrome case report*. Blood, 4: 1367, 1949.
71. Lapp, R.: *Purpura thrombopénique par tuberculose de la rate*. Schweiz. Zschr. Tub. 6: 4, 1949.
72. Weiner, J. J., y Carter, R. F.: *Acute thrombocytopenic purpura hemorrhagica associated with tuberculosis (miliary) of spleen splenectomy-recovery*. Ann. Surg. 61: 113, 1941.
73. Domart, A., Dreyfus, B., y Aslanian, P.: *Leucopénie chronique d'évolution mortelle: tuberculose de la rate sans splénomégalie*. B. M. Soc. méd. Hôp. Paris. 12: av., 1957.
74. Gouley, B. A., Blumberg, N., y Grayson, R.: *Thrombocytopenic purpura associated with tuberculous splenomegaly and tuberculosis of bone marrow*. New Engl. J. Med. 150: 241, 1949.
75. Gerstenberg, H., y Reinwein, H.: *Synoptomatische thrombopenische purpura bei milz tuberkulose*. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. 522: 95, 1940.
76. Ravina, A., Claisse, R., Pestel, M., Laplanche, C., y Durnerin, D.: *Tuberculose splénique à forme de grande leucopénie et d'anémie fébrile*. Presse Méd. 943: 60, 1952.
77. Mallarmé, J.: *Splénomégalies neutropéniques secondaires*. Le Sang. 676: 23, 1952.
78. Chapman, A. Z., Reeder, P. S., y Baker, L. A.: *Neutropénie secondaire à une splénomégalie tuberculeuse; relation d'un cas*. Ann. Int. Med. 41: 6, 1954.
79. Domart, A., Dreyfus, B., y Aslanian, P.: *Leucopénie chronique d'évolution mortelle: tuberculose de la rate sans splénomégalie*. B. M. Soc. méd. Hôp. Paris. 12, 1957.
80. Dufourt, M. A.: *La septicémie tuberculeuse gravissime et ses syndromes sanguins*. Rev. Lyonnaise Méd. 799, 1957.
81. Sánchez-Yllades, L. García, M.: *El Biotopograma. Pasado, Presente y Futuro del Estudio Citológico de la Sangre*. México, 1962.
82. Lozano Flores, J.: *La tuberculosis en Medicina Interna*. Rev. Méd. del Hospital General. 25: 351, 1963.
83. Benhamou, E., Bourgeon, R., Laffargue, J., y Fernand, B.: *Pancytopenie avec métrorragies liée à une tuberculose isolée de la rate et guérie par splénectomie*. Presse méd. 23 juin. 1954, 62, No. 45.
84. Bilski-Pasquier: *Infections Chroniques Tuberculose the rate*. Encyclopedie Medico Quirurgicale. Sang. Organs Hematopoiétiques. 1960.
85. Lowther, C.: *Leukemia and Tuberculosis*. Annals of Internal Medicine. Vol. 51: 52, 1959.
86. Susman, W. J.: *An enquiry into the relations of leukaemia and tuberculosis*. Practitioner. 71: 536, 1903.
87. Abbat, D.: *Leukemia and pulmonary tuberculosis*. The Lancet. 11: 917, 1957.

88. Wintrobe, M.: *Chronic Leukemia. The early phase of chronic leukemia, the results of treatment and the effects of complicating infections: A study of eight-six adults.* Arch. of Internal Medicine. Vol. 64: 701, 1939.
89. Siegmund, H.: *Areaktive generalisierte tuberkulose (Landdouzysche Krankheit); Sepsis tuberculosa gravissima.* Beitr. z. path. Anat. u. s. allg. Path. 103: 431, 1939.
90. Ulrich, H., y Parks, H.: *The relation between leukemia and tuberculosis.* New England J. Med. 222: 711, 1940.
91. Farber, J. E., y Bylebyl, H.: *Lymphatic Leukemia and Tuberculosis.* Amer. Jour. Clin. Path. 12: 953, 1942.
92. Muller, G. M.: *Clinical Significance of blood in tuberculosis.* New York, 1943.
93. Rosenblatt, U.: *Leukämie und Tuberkulose.* Dtsch. med. Rdsch. 1, 1947.
94. Heilmeyer, L., y Begemann H.: *Blut und Blutkrankheiten.* In. Hdb. inn. Med. Springer-Verlag, Berlin. Bd. 11, 1951.
95. Dameshek, H., y Gunz, F.: *Leukemia.* Grune u. Stratton, New York, London (Lid.) 1958.
96. Gross, R., Wildhack, R., y Steiner, H.: *Klinisch-statische Übersicht über 900 Leukosen.* Dtsch. med. Wschr. 83: 1974 (Lit.), 1958.
97. Heilmeyer, L. G., Mössner, y Hess, K.: *Die lymphatische Leukämie.* Klin. Wschr. 37: 790, 1959.
98. McCarthy, L. C. M.: *Histopathology of skin disease.* Mosby St. Louis, 1931.
99. DuBois, H.: *De la pathogénie de l'angine á monocytes.* Acta Med. Scandinav. 73: 237, 1930.
100. Sánchez-Yllades, L.: *Datos Estáticos y Evolutivos en la Enfermedad de Hansen.* V Congreso de Patología Clínica Internacional, 1963.
101. Sánchez-Yllades, L., y Cabillo, O.: *La Prueba del Mielocontrol Adrenalínico en el Hiperesplenismo. (Revisión de 135 casos)* Gac. Méd. de Méx. 88: 1, 1958.
102. Sánchez-Yllades, L., y Cabillo, O.: *El Mielocontrol Adrenalínico una probable prueba del funcionamiento esplénico.* Rev. de Gastroent. de Méx. 133: 21, 1956.
103. Sánchez-Yllades, L.: *El Biotopograma en las Leucemias.* (En preparación).
104. Sánchez-Yllades, L., y García, M.: *The Value and Signification of the Bone Marrow Direct Functional Tests.* Proceedings of the VIIIth International Congress of Hematology. 2: 747, 1961.
105. Sánchez-Yllades, L.: *La Importancia del Biotopograma en las Insuficiencias Medulares* (Trabajo en presentación en el Centenario de la Academia Nacional de Medicina.
106. Marchall, G., y Bilski-Pasquier, G.: *Infections Chroniques Tuberculose de la rate.* Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Sang. Organs Hematopoiétiques, 1960.
107. Marchall, G.: *Corrélations de la tuberculose et des métaplasies myéloïdes accompagnées d'ostéo-myélo-sclerose.* Fünfter Kongress der Europäischen Gesellschaft für Hämatologie. Springer-Verlag. Berlin-Göttingen-Heidelberg. 569, 1956.