

MALACOPLASIA DEL COLON

INFORME DE UN CASO*

DR. MANUEL QUIJANO N.**
DR. ELÍAS CORRAL M.**
DR. AMADOR GONZÁLEZ ANGULO**
DR. ROMEO GARCÍA TORRES**

LA MALACOPLASIA es una enfermedad de naturaleza desconocida que semeja un proceso infeccioso y que ocurre casi exclusivamente en el tracto urinario.^{1, 2} La mayoría de las veces se presenta en la vejiga urinaria y menos frecuentemente su localización es renal y ureteral.^{3, 4} Recientemente se ha hecho el reporte de dos pacientes con esta enfermedad en el testículo.^{5, 6} Existen aproximadamente 72 casos informados en la literatura y su localización es casi exclusivamente en el aparato urinario.

En 1963 Terner y Lattes⁷ comunicaron, en un congreso, el primer caso de malacoplasia con lesiones extensas en el intestino grueso.

La enfermedad fue descrita por primera vez en 1902 por Michaelis y Gutmann;⁸ y Von Hanseman⁹ en 1903, hizo un estudio más detallado del proceso, al que dio el nombre de "malacoplasia", de las raíces griegas "malacos" (blando) y "plaque" (placa). Macroscópicamente la lesión se caracteriza por la presencia de placas de color blanco amarillento, bien circunscritas, de consistencia blanda, que sobresalen en la mucosa urinaria vesical, ureteral y de la pelvis renal. El tamaño de las placas varía desde 1 mm. hasta dos o más cm. de diámetro; su forma es circular, ovoide o irregular; su elevación sobre la mucosa alcanza

* Trabajo de Sección (Cirugía General) presentado en la sesión del 8 de julio de 1964.

** Del Hospital General del Centro Médico Nacional, I.M.S.S.

hasta 2 mm. de altura, pero puede adoptar un aspecto irregular, particularmente cuando se encuentran en el parénquima renal. En estos casos, a menudo se observa una depresión o umbilicación central rodeada de una zona de hiperemia.¹

Microscópicamente la lesión se caracteriza por tener zonas densas compuestas por histiositos grandes, de citoplasma eosinófilo y granular; la membrana celular es de bordes netos y el núcleo es redondo, pequeño y central; la crema-tina tiene aspecto finamente granular. Algunas de estas células muestran estructuras intracitoplásmicas redondas, con laminaciones concéntricas de tamaño semejante al del núcleo, que se conocen con el nombre de cuerpos de Michaelis-Gutmann; son positivas con las tinciones de P.A.S. en mayor o menor grado y se colorean intensamente con las de Von Kossa, Perls, rojo oleoso y osmio.¹⁰ Aparecen como estructuras basófilas con las tinciones de hematoxilina eosina. Se observan además leucocitos polimorfonucleares, linfocitos y células plasmáticas.⁴

En el Hospital General del Centro Médico Nacional, tuvimos la oportunidad de estudiar un paciente con lesiones extensas en el colon y en los ganglios linfáticos abdominales. Debido a la rareza de esta enfermedad y a la enseñanza que el caso puede representar, hemos creído conveniente comunicarlo.

RESUMEN CLÍNICO

Se trata de un paciente de cinco años de edad, del sexo masculino, cuyo padre padeció de rectorragias de escasa magnitud, en forma ocasional. Su abuelo paterno falleció aparentemente de neoplasia rectal.

Desde el primer año de edad tuvo episodios de evacuaciones espumosas, con sangre fresca y coágulos en cantidad progresiva hasta llegar a ser de 10 a 20 cc., siempre al final de la defecación; esos episodios alternaban con períodos asintomáticos de 3 a 7 meses de duración. Seis meses antes de ser visto en consulta, se agregó dolor abdominal de tipo cólico, de intensidad progresiva, que mejoraba con la defecación, sin desaparecer completamente; además ataque acentuado al estado general. Desde días antes de su ingreso presentaba fiebre vespertina diaria hasta de 38°C. En la exploración sólo se encontró edema facial, palidez acentuada, débil soplo mesosistólico interpretado como funcional. La palpación profunda del abdomen era dolorosa, la exploración proctológica demostró: región perianal y canal del ano normales; en el rectosigmoides se observaron numerosas masas polipoideas sangrantes, confluentes, en algunas zonas, y distribuidas en toda la extensión del área visualizada que medían entre 0.3 a 1 cm. de diámetro, de tipo sésil. En el tacto rectal se percibieron las masas mencionadas y en la pared lateral izquierda se palpó una masa de mayor tamaño, de 4 cm. de diámetro aproximado, dura, no desplazable, al parecer dependiente de la mucosa del recto. Una biopsia efectuada algunos meses antes, fué informada como pó-

lipo simple del sigmoides. Los estudios radiológicos revelaron múltiples pólipos en recto y sigmoides, con una área de estenosis en colon descendente (Figs. 1 y 2), susceptible de corresponder a un carcinoma anular y cambios estenóticos inflamatorios y fibróticos en recto y sigmoides. Se encontró anemia de 8.1 g.

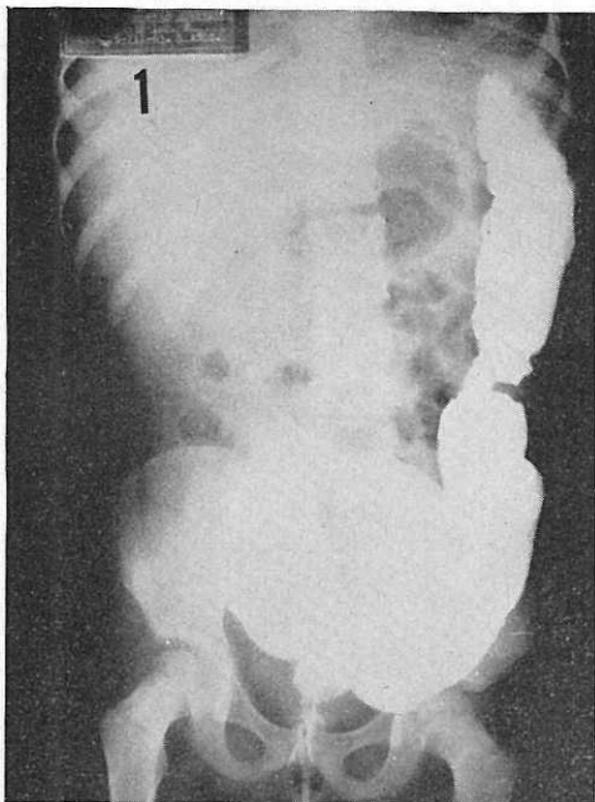


FIG. 1. Placa de llenado de colon que muestra una imagen anular en la porción inferior del colon descendente.

de hemoglobina, con hematocrito de 28 y concentración media de hemoglobina globular 30%, leucocitos 19,200 con 12% de linfocitos, 14% de monocitos, 0% eosinófilos, 0% basófilos, 63% segmentados, 11 en banda. En esas condiciones y en presencia de lesiones aparentemente malignas fue intervenido quirúrgicamente, para efectuar la laparatomía media y exploración de abdomen. Se encontraron numerosos ganglios en el mesenterio y en el mesocolon; algunos de ellos formaban conglomerados de aspecto tumoral, de color blan-

quecino, pero al corte revelaron exclusivamente caseificación. En la zona del colon descendente sospechosa de neoplasia en el estudio radiológico, había una masa ganglionar que infiltraba la pared del intestino. Fuera de la luz del recto y por detrás de él, se encontraron varias masas de diferentes tama-

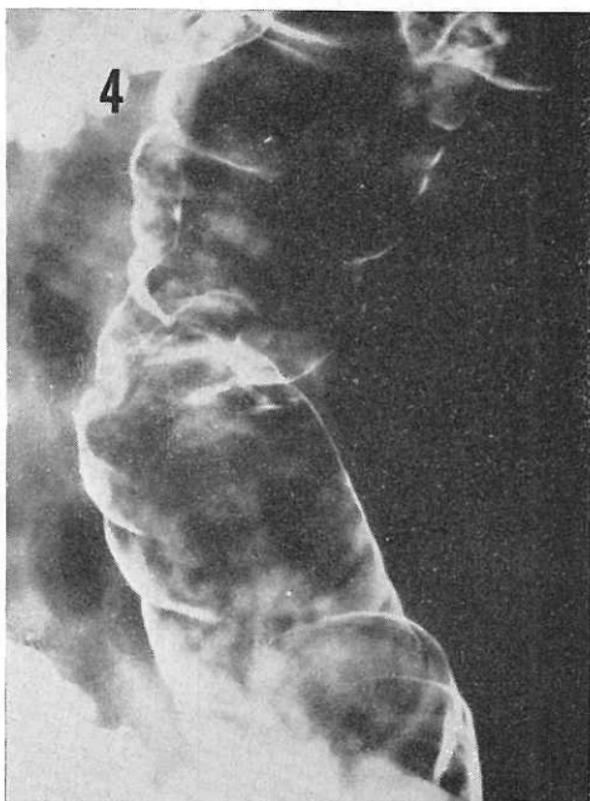


FIG. 2. Acercamiento de la imagen estenótica que se observa en la figura 1.

ños correspondientes seguramente a estructuras ganglionares. Se hizo una incisión amplia del sigmoides para explorar la mucosa y se observó que las masas palpadas en el recto y visualizadas en la sigmoidoscopia, estaban constituidas por ganglios extraintestinales prominentes. Después del estudio histopatológico transoperatorio se cerró la laparatomía.

Se prescribió tratamiento antifímico desde el postoperatorio inmediato con isoniazida y estreptomina y evolucionó en forma satisfactoria, con disminu-

ción del dolor y normalización de las evacuaciones; también desapareció la fiebre, y la biometría hemática alcanzó límites normales. Un nuevo estudio proctológico efectuado dos meses después de la intervención reveló disminución en el tamaño de las masas, pero sin llegar a desaparecer.

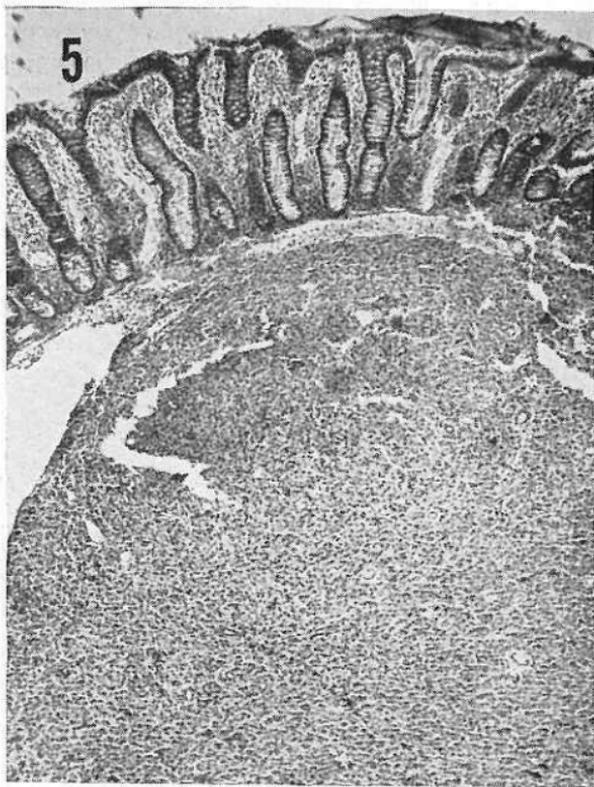


FIG. 3. Microfotografía a pequeño aumento, que muestra la mucosa del colon de aspecto normal. Por debajo de ella, se observa un denso infiltrado celular constituido por histiocitos de citoplasma granular eosinófilo. (Hematoxilina y eosina).

Tres meses más tarde reapareció la sintomatología, con ataque al estado general. En esas condiciones ha evolucionado durante once meses, con períodos alternos de disminución de sus molestias y episodios de exacerbación. Continúa con el mismo tratamiento, al que se ha añadido prednisona, pero la enfermedad parece seguir un curso refractario al mismo. El último hallazgo importante fue anemia normocítica normocrómica que ha cedido en forma parcial con la administración de ácido fólico.

HALLAZGOS ANATOMO-PATOLÓGICOS

El material quirúrgico consistió en un segmento pequeño de intestino grueso de $2 \times 3 \times 3$ cm. de diámetro, con serosa del colon lisa y brillante y mucosa alterada por formaciones lobuladas de color amarillento y de consistencia blanda que le conferían aspecto polipoide. La superficie de corte mostraba un tejido de color amarillo y aspecto neoplásico. El tejido correspondiente a ganglios linfáticos midió $2 \times 3 \times 2$ cm. de diámetro mayores; la superficie de corte tenía un aspecto similar a las lesiones descritas en la mucosa del intestino grueso.

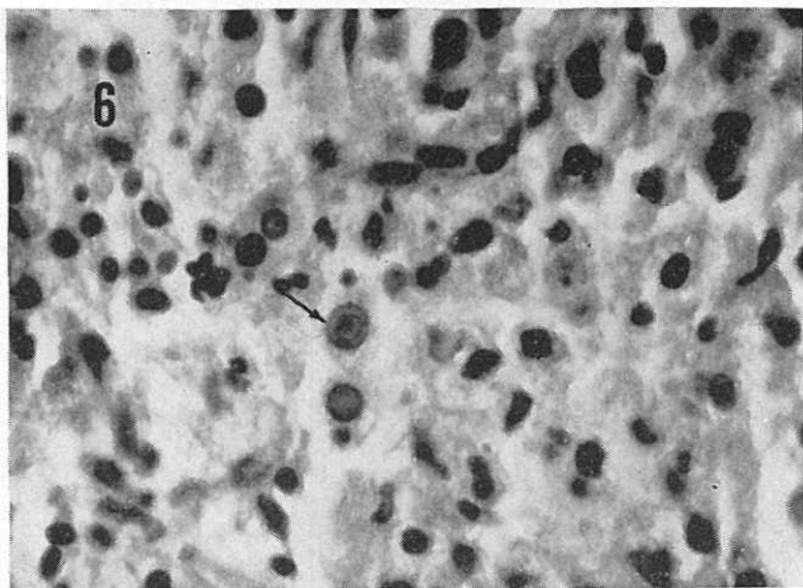


FIG. 4. Mayor aumento del nódulo submucoso de la Fig. 5. Se observa un gran número de histiocitos y linfocitos. En el citoplasma de algunos histiocitos se aprecian estructuras redondas concéntricas con un halo claro periférico: cuerpos de Mihaelis-Gutmann. (Hematoxilina y eosina).

El estudio microscópico de las lesiones en el colon y en los ganglios linfáticos reveló una imagen histológica idéntica. En el intestino, por debajo de la mucosa, se observaron acúmulos importantes de células grandes, de citoplasma abundante, eosinófilo, con morfología de histiocitos (fig. 3). El núcleo era pequeño, redondo y generalmente central. Algunas de estas células mostraban un citoplasma ligeramente granular y en otras se apreciaban unas estructuras redondeadas, basófilas, constituidas por una zona central oscura y un halo periférico claro; su morfología era muy semejante a la de los hongos

del tipo blastomices (fig. 4). Con tinciones para calcio estas estructuras se tiñeron intensamente. Otras formaciones de tamaño semejante y también intracitoplásmicas se colorearon intensamente de rojo oscuro o violeta con las tinciones de P.A.S. (fig. 5). Estas esférulas fueron identificadas como cuerpos de Michaelis-Gutmann; las tinciones de grasa no dieron datos de interés. Además de infiltrado histiocitario se observaron células plasmáticas, neutrófilos y linfocitos en escasa cantidad. No se demostraron bacilos ácido-alcohol-resistentes y los cultivos fueron negativos.

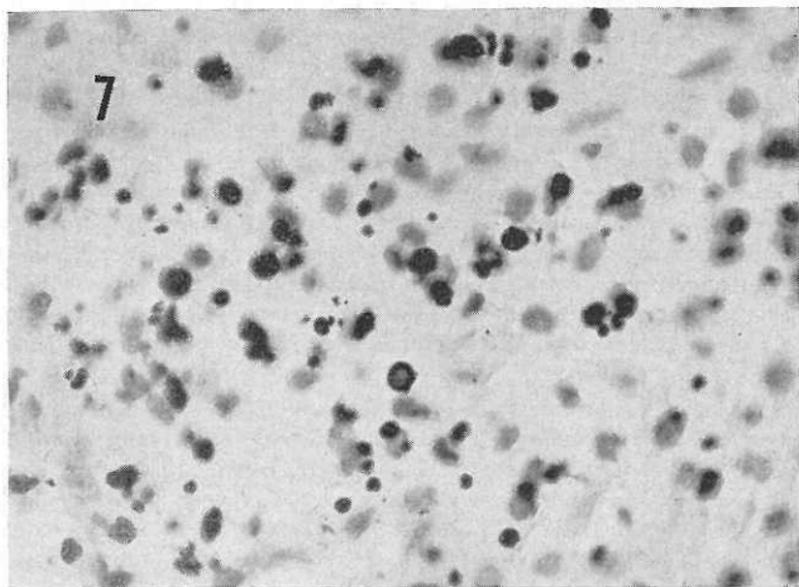


FIG. 5. Microfotografía a mediano aumento que muestra los cuerpos de Michaelis-Gutmann que se tiñen intensamente con la tinción de Von Kossa.

El estudio microscópico de los ganglios linfáticos reveló asimismo numerosos histiocitos de citoplasma eosinófilo ligeramente granular con estructuras laminares y redondas, concéntricas, correspondientes a los cuerpos de Michaelis-Gutmann.

DISCUSIÓN

El caso que se comunica tiene aspectos de sumo interés, ya que se trata de una enfermedad muy rara, de presentación casi exclusiva en el aparato urinario. A pesar de ser esa la localización más frecuente, en numerosas ocasiones resulta difícil establecer el diagnóstico diferencial con tuberculosis, sarcoidosis, tu-

mores, cistitis, y sólo el estudio microscópico cuidadoso puede aclarar la naturaleza del padecimiento. Existe una sola descripción,⁷ referente a la localización intestinal de la malacoplasia; estos autores informaron, al parecer por primera vez, un caso semejante en que las lesiones semejaban masas tumorales sobresalientes en la mucosa colónica. Microscópicamente se observaron todas las características de la malacoplasia de la vejiga urinaria.

Por las razones expuestas es prácticamente imposible sospechar clínicamente el diagnóstico. En el caso de que tratamos, las posibilidades consideradas eran poliposis múltiple, tuberculosis y aun tumoración maligna por el aspecto endoscópico de múltiples pólipos sangrantes de tamaño variable y el examen radiológico que revelaba una zona de estenosis persistente. Sólo el estudio microscópico intencionado permitió establecer el diagnóstico definitivo.

Con base en la comunicación de un caso similar tratado satisfactoriamente con drogas antifímicas¹¹ respuesta explicada por los autores en función de la esterilización del tracto urinario con estreptomycin y la variación del estado inmunológico realizada con la isoniazida, se decidió llevar a cabo el tratamiento de manera semejante. Se logró una mejoría evidente, pero pasajera; posteriormente se añadieron corticoesteroides a dicha terapéutica pero los resultados han sido casi nulos. El estado actual es poco satisfactorio y ha evolucionado con etapas de exacerbación del síndrome disentérico alternando con períodos de remisión nunca completa.

La etiología de esta enfermedad se desconoce; Michaelis y Gutmann supusieron una etiología neoplásica; Kimla la calificó de origen tuberculoso.¹²⁻¹³ Loele, en 1910,¹⁴ incubó una mezcla de sangre, caldo, orina y bacilos coliformes y afirmó que unos pocos días después, observó en el sedimento una transformación gradual de los eritrocitos en cuerpos de Michaelis-Gutmann. A conclusiones similares llegaron Bleisch y Konikov en 1952.¹⁵ Blakwell y Finlay-Jones, repitieron los experimentos anteriores usando orina fresca de individuos sanos, sangre y una suspensión de *Escherichia coli*; después de incubación a temperatura de 38°C durante ocho días, solamente observaron lisis de los eritrocitos y nada semejante a los cuerpos de Michaelis-Gutmann.⁶ Otros autores creyeron que los grandes histiocitos observados en la malacoplasia podían corresponder a restos de glándulas suprarrenales situados a lo largo del tracto urinario alterados por algún factor derivado de *E. coli*.¹³ Redewill pensó en sarcoidosis como origen de la enfermedad.¹⁶ Dickson y col. explicaron los cuerpos de Michaelis-Gutmann como esporas de parásitos semejantes a las monilias.¹⁷ Otros autores, por último, han señalado una posible etiología viral.³

Recientemente, estudios con microscopio electrónico han aportado datos en el sentido de que los cuerpos de Michaelis-Gutmann se forman a partir de los pequeños gránulos que con la tinción de P.A.S. adquieren color rojo. Apare-

cen como estructuras electrodensas laminadas, con una zona periférica oscura y una área central pálida. En el extremo de esas estructuras se observan formaciones cristaloides a manera de agujas que miden entre 200 y 600 angstroms de longitud.

Los autores del citado estudio concluyen que el proceso inflamatorio crónico probablemente induce a los histiocitos a fagocitar ácidos grasos y polisacáridos que secundariamente se calcifican.¹⁰ La opinión general favorece una etiología probablemente inflamatoria no necesariamente infecciosa.

La malacoplasia semeja notablemente los procesos inflamatorios con reacción xantogranulomatosa que se presentan en el riñón.^{18, 19} De hecho, se han publicado casos de malacoplasia aun en ausencia de cuerpos de Michaelis-Gutmann;^{4, 1} sin embargo, los estudios histoquímicos de Turner y Lattes indican que se trata de un complejo de mucopolisacáridos y tejidos posiblemente de estirpe bacteriana: experimentalmente se pueden producir inclusiones similares con una gran variedad de micro-organismos.⁷ Además se ha afirmado que las estructuras calcificadas no son características de la enfermedad y Wells las encontró en tres casos de cistitis banal.²⁰

En cualquier caso, la malacoplasia se presenta como una enfermedad granulomatosa crónica que la mayoría de las veces se asocia a infecciones por gérmenes coliformes. Esta coincidencia ha hecho suponer a algunos autores que la orina desempeña un papel importante en la etiología del padecimiento, aun en los casos de malacoplasia del testículo, donde se ha pretendido señalar un mecanismo de entrada de orina a tal órgano. Quedan, sin embargo, por explicar, las localizaciones colónicas de la malacoplasia, en donde la orina no tiene acceso. Es posible que esta enfermedad pueda tener más amplia difusión en la economía humana y que muchos casos de malacoplasia en el intestino pasen inadvertidos o se diagnostiquen con el nombre genérico de inflamación granulomatosa crónica inespecífica.

RESUMEN

Se presenta un caso de malacoplasia con lesiones en intestino grueso y en ganglios linfáticos vecinos. La lesión estuvo localizada en el tercio inferior del colon descendente de un niño de cinco años de edad en el que clínicamente se sospechó una enfermedad neoplásica.

Los estudios histológicos revelaron una lesión granulomatosa crónica caracterizada por el hallazgo de histiocitos, algunos de los cuales presentaron estructuras redondas basófilas positivas para las tinciones de P.A.S. y Von Kossa.

Solamente existe otro caso comunicado en la literatura de una lesión similar en el colon.

Se mencionan las diferentes teorías acerca de la etiología de la enfermedad,

su diagnóstico diferencial, así como la posible conducta a seguir ante un caso de este padecimiento.

REFERENCIAS

1. Nation, E. F.: *Malacoplakia of the Urinary Tract*. J. of Urol. 76: 576-582, 1956.
2. Melicow, M. M.: *Malacoplakia: Report of a Case and Review of Literature*. J. Urol. 78: 33, 1957.
3. Scott, E. Van Z. y Scott, W. F. Jr.: *A fatal case of Malacoplakia of the Urinary Tract; case report*. J. Urol. 79: 52-56, 1958.
4. Purpón, I. y Pérez-Tamayo, R.: *Malacoplakia of the Kidney*. J. of Urology. 84: 231-235, 1960.
5. Haukoni, R. S., y Chinchinian, H.: *Malacoplakia of the Testicle*. Amer. J. of Clin. Path. 9: 473-478, 1958.
6. Blackwell, J. B., y Finlay-Jones, L. R.: *Malacoplakia of the Testis*. J. Path. and Bact. 78: 571-574, 1959.
7. Turner, J., y Lattes, R.: *Malacoplakia of the colon*. Fed. Proc. 22: 572-abst. No. 2103, 1963.
8. Michaelis, L., y Gutmann, C.: *Ueber Einsehlüsse in Blasentumoren*. Ztschr. f. Klin. Med.: 47. 208, 1902.
9. Von Hansemann.: *Ueber Malakoplakie der Harnblase*. Virch. Arch. f. Path. Anat. 173: 302, 1903.
10. McKiel, C. Einsenstein, R., y McDonald, J. H.: *Morphological and radiological studies in malacoplakia*. J. of Urol. 88: 236-342, 1962.
11. Curtis, W. R., Bozell, J. D., y Green, C. L.: *Malacoplakia of Bladder: report of a case successfully treated with anti-tuberculosis medical therapy*. J. of Urol. 86: 78-81, 1961.
12. Kimla, 1906 (citado por McDonald y Sewell).
13. McDonald, S., y Sewell, W. T.: *Malacoplakia of the Bladder and Kidney*. J. Path. and Bact. 18: 306, 1914.
14. Loele, 1910 (citado por Blackwell y Finlay-Jones).
15. Bleish, V. R., y Konikov, N. F.: *Malacoplakia of Urinary Bladder; report of 4 cases and discussion of etiology*. Arch. of Path. 57: 388-397, 1952.
16. Redewill, F. H.: *Malacoplakia of the Urinary Bladder and Generalized Sarcoidosis striking similarity of their pathology, etiology, gross appearance and method of treatment*. J. Urol. 49: 401, 1943.
17. Dickson, W. E. C., Gray, A. C. E. y Kidd, F.: *Malacoplakia Vesical: An investigation of certain mycotic infections of the genitourinary tract*. Urol. and Cutan. Rev. 31: 611, 1927.
18. Saeed, S. M. y Fine, G.: *Xanthogranulomatous Pyelonephritis*. Amer. J. of Clin. Path. 39: 616-625, 1963.
19. Mostofi, F.: *Pyelonephritis with Pseudoxanthomatous Reaction*. Penrose Cancer Seminar, Case 5 Vol. 2: 1956.
20. Wells, H.: *Giant Cells of Cystitis*. Arch. of Path. 26: 32, 1938.

COMENTARIO AL TRABAJO
"MALACOPLASIA DEL COLON"*

DR. EDMUNDO ROJAS

DEBEMOS felicitarnos de escuchar el informe de un caso de Melacoplasia del colon y felicitar al Dr. Manuel Quijano y a sus colaboradores, por haber traído este trabajo a nuestra Academia. Apenas en abril del año pasado se informó del primer caso en la literatura mundial, de localización en colon, de esta interesante lesión que se juzgaba hasta hace poco específica del tracto urogenital.¹ En febrero de este año Bruce Smith informó de un caso de localización gástrica, visto en el Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos.

Se trata de una lesión rara, puesto que hasta 1962, es decir en 60 años, se habían publicado solamente 72 casos de localización urogenital.¹ Podemos lógicamente inferir que la localización intestinal es mucho más rara; por esto, es una fortuna que el caso haya sido estudiado en el Departamento de Patología del Hospital General del Centro Médico Nacional, ya que el desconocimiento de que la lesión puede localizarse en el colon, probablemente hubiera hecho que se diagnosticara como "granuloma inespecífico submucoso". Es posible también que existan casos que hayan pasado inadvertidos y que de hoy en adelante empiecen a descubrirse.

No sabemos más de esta interesante lesión, de lo que han señalado el Dr. Quijano y sus colaboradores en su comunicación de hoy; no se puede agregar nada a la descripción de las lesiones, por lo que mi comentario no será estrictamente anatomopatológico, sino más bien especulativo.

Por lo encontrado en la literatura médica a nuestro alcance, parece ser que la etiología más probable es bacteriana, puesto que según Turner y Lattes² se sabe que estas lesiones son precedidas por una infección y que se pueden reproducir experimentalmente alteraciones semejantes, utilizando diversos tipos de

* Leído por su autor en la sesión del 8 de julio de 1964.

microorganismos. Como ya lo ha mencionado el Dr. Quijano los cuerpos de Michaelis-Gutmann representan complejos de lípidos y mucopolisacáridos probablemente de origen bacteriano, que posteriormente pueden calcificarse concéntricamente.

La malacoplasia no es la única lesión en la que se presenta esta reacción de células histiocitarias que forman acúmulos. Algo semejante sucede en la Lipodistrofia Intestinal o Enfermedad de Whipple. Pero no sólo se observa esa semejanza morfológica, sino las siguientes, a mi juicio mucho más significativas:

1º Se supuso durante mucho tiempo, que la enfermedad de Whipple estaba localizada al intestino delgado y actualmente se sabe que puede encontrarse en otros órganos³ (ganglios linfáticos, suprarrenales, corazón y aún en el tejido celular subcutáneo). De manera semejante, durante mucho tiempo se creyó que la Malacoplasia era una lesión exclusiva de la mucosa de la vejiga urinaria, pared intestinal y en los ganglios linfáticos regionales.

2º Ambas enfermedades pueden producir acúmulos histiocitarios en la pared intestinal y en los ganglios linfáticos regionales.

3º En ambas se ha demostrado que las células histiocitarias contienen principalmente lípidos y mucopolisacáridos.

4º Actualmente, prácticamente se ha aceptado la etiología bacteriana en la enfermedad de Whipple^{4, 5} y se cree que, la sustancia PAS positiva encontrada en el interior de las células histiocitarias, está constituida por cápsulas bacterianas acumuladas y que las partículas falciformes, por cuerpos membranosos.⁵

Desde luego, parece existir diferencia en los sitios de acúmulos histiocitarios, ya que en la enfermedad de Whipple se localizan en la túnica propia de las vellosidades intestinales y en el caso presentado hoy, en la submucosa; pero no sabemos qué pasaría si una y otra enfermedad se localizaran en el mismo segmento intestinal.

Existe también aparente diferencia en la imagen al microscopio electrónico, pero en la "Lipodistrofia" se reconocen cuerpos baciliformes y lo que se encuentra en la malacoplasia es muy probablemente material de origen bacteriano.

El caso traído hoy por los Dres. Corral, González Angulo, García Torres y Quijano, hace que surjan conjeturas interesantes: 1.—¿Qué relación existe entre la Enfermedad de Whipple y la Malacoplasia de localización intestinal? 2.—¿Las semejanzas encontradas implicarían igual respuesta a agentes terapéuticos? En la enfermedad de Whipple se han obtenido excelentes resultados⁵ con antibióticos de amplio espectro y esteroides.

Este enfermito pudiera tener lesiones en intestino delgado, que de manera semejante a lo que ocurre en la enfermedad de Whipple, le produjeran un síndrome de absorción intestinal deficiente, que explicara las evacuaciones espumosas, el dolor abdominal que disminuye con la defecación y el ataque al estado general. A mayor abundamiento se señala que la anemia "ha cedido en forma

parcial con la administración de ácido fólico" y este dato podría abonarse en favor de la existencia de dicho síndrome.

Si fuera así, podría obtenerse una respuesta favorable a un régimen diético sin gluten, ya que este régimen puede beneficiar también a los enfermos que padecen la forma secundaria del síndrome de absorción intestinal deficiente.

Creo que el estudio posterior de este caso, con la idea en la mente de sus semejanzas con la enfermedad de Whipple, podría abrirnos caminos nuevos en el conocimiento de ambas enfermedades.

Por último, quiero agradecer al Dr. Manuel Quijano la oportunidad de comentar este trabajo y pedirles a los autores del mismo, que me perdonen la irresistible curiosidad de incursionar en un terreno ajeno al mío.

REFERENCIAS

1. McKiel, F. Einstein R.: *Morphologic & Microbiologic Studies in Malacoplakia*. J. Urol. 88: 236-242, August, 1962.
2. Terner, J. Lattes R.: *Malacoplakia of the colon*. Fed. Proc. 22 Abst. 2103-512 April 16-20, 1963.
3. Robbins, S. L.: *Pathology-with Clinical Application*, pág. 676. W. Saunders Col. Philadelphia, Londres, 1962.
4. Caroli J., Strolin H., Julien Cl.: *Considerations Therapeutiques et Pathogeniques sur la Maladie de Whipple*. Arch. Mal. App. Dig. Vol. 52, 1-2, Enero-Feb., 1963.
5. P. V. Schapira et al. *Light & Elcetron Microscopic Findings in Jejunal Biopsy in Whipple's Disease*. Am. J. Dig. Dis. Vol. 8 No. 9: 718, Sept. 1963.