

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

BASOFILOS TISULARES Y SANGUINEOS

LUIS SÁNCHEZ YLLADES *

La presente comunicación tiene como fin el mostrar en una panorámica general las características de los basófilos sanguíneos y tisulares considerando que, por su pequeño número, se les adjudica un papel poco importante y son casi desconocidos en la práctica general. Se muestran sus cambios numéricos en la sangre venosa y en el biotopograma en diversas condiciones, y se enfatiza la importancia de sus cambios evolutivos, ejemplificados en un paciente con hepatoma. También se exhiben los cambios normales y patológicos que aparecen durante el stress.

Los basófilos tisulares y los sanguíneos, con diferente morfología y ubicación en el organismo, tienen por común denominador la igualdad de sus caracteres fisicoquímicos en sus granulaciones, por su contenido en histamina y heparina,¹⁻⁵ vínculo que les hace sistemas celulares afines.⁶⁻⁷

Los basófilos leucocitarios son de pequeño tamaño, núcleo irregular, protoplasma rosa claro, granos violeta oscuro parcialmente disueltos al efectuar las coloraciones

* Académico titular.

Cuadro 1 Basófilos. Cifras normales

Edad		%	Cifra real	Autor
Lactantes	Sangre venosa	$\bar{X} = 0.5$ de 0 a 1.2	$\bar{X} = 34 \pm 4$	Sánchez Yllades (1949)
Niños	Medula ósea	$\bar{X} = 0.2$ de 0 a 0.5	$\bar{X} = 286 \pm 34$	Sánchez Yllades (1949)
	Sangre venosa	$\bar{X} = 0.4$ de 0 a 9		Stransky y col. (1941)
Adultos	Sangre venosa	$\bar{X} = 0$ a 0.5	59 ± 6.2 de 28 a 50	Sánchez Yllades (1949) Shelley (1965)
	Medula ósea	de 0 a 1 $\bar{X} = 0.3$		Rohr (1960) Bessis (1972)

habituales⁸ con movimientos amiboideos y poder fagocitario.⁹

Los basófilos tisulares tienen formas variables, en el tejido conjuntivo son redondeados, alargados en el tejido fibroso e irregulares en los acúmulos de la mieloesclerosis. El núcleo es poco visible, con cromatina fina y rojiza¹⁰ y está rodeado de toscas granulaciones azulnegruzco. Se ubican preferentemente en el tejido conjuntivo laxo,¹¹ en la proximidad de los vasos sanguíneos, en los folículos pilosos, glándulas mamarias, lengua, próstata, pulmón, mesenterio y grasa.¹²

Cifras normales. En la sangre venosa de todas las edades (cuadro 1) sus porcentajes son muy semejantes con una media alrededor de 0.5, y oscilando entre 0 a 1. En cantidades reales también son manifiestamente uniformes; en el lactante obtuvimos 34 por mm.,³ en la sangre venosa y en el adulto 59 como valores medios. Shelley^{13, 20} por recuento directa de 28 a 50 por mm.³ (cuadro y figura 1). En la medula ósea también se ven de 0 a 1 por ciento. En su recuento

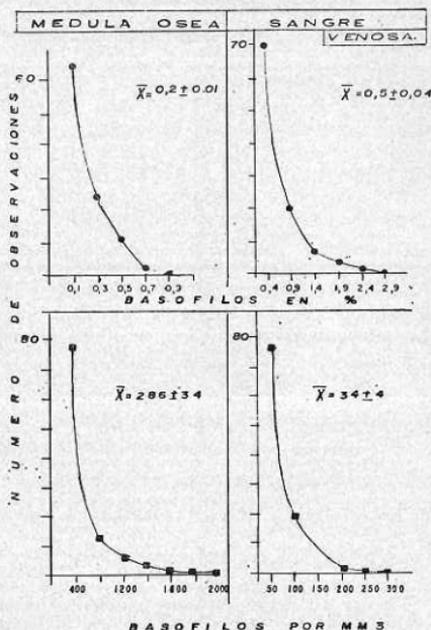
en la sangre venosa debe considerarse que usualmente se hacen las fórmulas leucocitarias en 200 células que va a permitir la observación de variaciones a una escala mínima de 0.5.

Funcionamiento. Actúan en la fluidez de la sangre por su contenido en heparina, por su acción fluidificante sobre los quilomicrones, parecen actuar en la aterosclerosis.¹⁴ Si baja su número en los ratones, disminuye la resistencia de éstos a los tumores.¹⁵ Cuando sufren degranulación, aumenta la histaminemia, lo que es propiciado por las intervenciones quirúrgicas,¹⁶ por el ejercicio físico exagerado,¹⁷ y por los traumatismos.¹⁸

En los sitios de infección aguda hay rápida destrucción de ellos y aumentan en las afecciones crónicas que se acompañan de proliferación conjuntiva.¹⁹

La sensibilización de los basófilos en la cavidad peritoneal de ratas con anafilaxia, permite relacionar su degranulación con la liberación de la histamina.²¹

Son elementos que actúan en situaciones de urgencia al producir edema que



1 Distribución del número de basófilos en porcentajes y en cifras absolutas en la medula ósea y en la sangre venosa de 100 lactantes normales. A la izquierda están las dos gráficas correspondientes a la medula ósea, y a la derecha los datos que corresponden a la sangre venosa. Las gráficas superiores indican las cantidades en porcentajes, y las inferiores los basófilos en cantidades reales por mm³. Para las cuatro distribuciones el patrón se hace en *J* invertida por la acumulación de la mayoría de los estudios en el valor más bajo de la escala. Aunque en la distribución porcentual los valores son más altos en la sangre venosa, en las cantidades reales la población es más abundante en la medula ósea.

diluye e inactiva al irritante, en los sitios que sufren el *stress* local, modifican las condiciones circulatorias y previenen la coagulación de la linfa y de la sangre.²¹⁻²² Las causas de su variación en número se pueden ver en los cuadros 2 y 3.

En las preparaciones de medula ósea obtenida por punción aspiradora, la ri-

queza de basófilos de tejido es falaz, por su natural tendencia a agruparse en conglomerados celulares, preferentemente pericapilares.

Los basófilos sanguíneos están aumentados en la policitemia, donde además hay hiperhistaminemia²³ con paralelismo entre su magnitud y las molestias clínicas²⁴⁻²⁷ y su incremento es mayor en pacientes sin tratamiento o cuando surge metaplasia mioleide.²³

De 4 330 mielogramas revisados de nuestra casuística se encontraron basófilos de tejido en 129 de ellos en forma cuantificable, mientras que en 2 300 estudios hechos antes de 1952, no se identificó este tipo celular, lo que indica la necesidad de un perfecto conocimiento de su morfología para su identificación. Los pacientes correspondían a diversos cuadros, como insuficiencia medular, procesos tumorales, leucemia mioleide crónica, infecciones agudas, cirrosis hepática y

Cuadro 2 Causas del aumento de basófilos sanguíneos

1. Enfermedades hematológicas:
 - Leucemia de basófilos
 - Leucemia mioleide crónica
 - Metaplasia mioleide
 - Síndromes mieloproliferativos
 - Linfogranuloma
 - Policitemia vera
 - Trombopenia inmunológica
 - Postesplenectomía
 - Algunas anemias hemolíticas
2. Causas endocrinas:
 - Hipotiroidismo
3. Alergias
4. Ciertas infecciones
5. Otras causas:
 - Diabetes no complicada
 - Embarazo

Cuadro 3 Causas de disminución de los basófilos sanguíneos

1. Causas endocrinas
Hipertiroidismo
Adrenalina, ACTH y cortisona
2. Alergias graves
3. Fases agudas de las infecciones

la entidad que en prioridad presentamos en esta Academia con el nombre de panhiperreticulismo²⁸ (cuadro 4).

En las biopsias de pulmón de enfermos con asma bronquial hay basófilos de tejido, degranulados, cuyo número es escaso en comparación con el de sujetos normales.^{22, 29}

Cuadros patológicos

La urticaria pigmentosa se caracteriza por la infiltración dérmica de basófilos tisulares, con eritema, edema y pigmentación residual después de los frotamientos en el área enferma.³⁰ Esta infiltración puede invadir las vísceras³¹ y seguir un curso maligno con posibilidad de trocarse en leucemia de basófilos. Por el aumento consecutivo de la histamina cuya investigación se puede hacer en la orina³² se habla de la aparición de úlcera gástrica.³³ En ellos la inyección intradérmica de histamina o de heparina, provoca eritema.³⁴

La mastocitosis diseminada aparece después de la pubertad, con tendencia al polimorfismo de las lesiones cutáneas y con surgimiento de arrugas.³⁵⁻³⁶ Si se agregan localizaciones viscerales surgen cuadros hematológicos, cirrosis, síndrome de mala absorción e hipoesplenismo con aumento de basófilos³⁷ en el esplenograma; en el mielograma también hay este incremen-

to asociado frecuentemente a eosinofilia.^{22, 38-39}

En la leucemia mieloide crónica los basófilos sanguíneos están muy aumentados, y cuando son más de la tercera parte de la totalidad de los glóbulos blancos se habla de leucemia de basófilos⁴⁰ la que se caracteriza por su rápido curso,⁴¹ gran esplenomegalia, frecuente derrame pleural, necrosis bucofaringea y tiempo de coagulación prolongado.⁴² Deben distinguirse la leucemia de basófilos y la leucemia de basófilos de tejido, en la que puede haber lesiones cutáneas y síntomas de úlcera gastroduodenal.⁴³

La inyección de carcinógenos químicos provoca la acumulación masiva de basófilos de tejido.⁴⁴ La pincelación con metilcolantreno en la piel del conejo causa la conglomeración de ellos en el tejido conjuntivo;⁴⁵ también se les encuentra en los tumores, en los que tendrían papel defensivo ligado a la acción de la heparina.⁴⁵

En los individuos normales los basófilos sanguíneos están distribuidos con notable uniformidad en la sangre venosa, en los pulpejos de los dedos y en las muestras obtenidas por punción de la piel de diver-

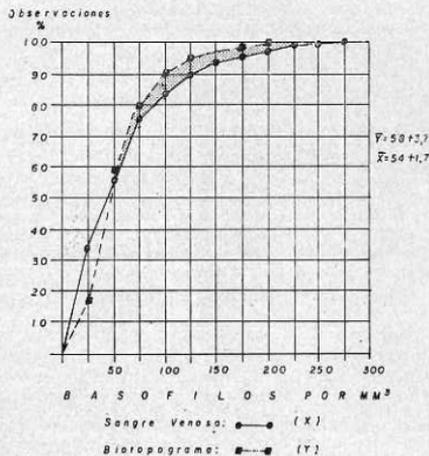
Cuadro 4 Causas de aumento de los basófilos tisulares

1. Enfermedades hematológicas:
Leucemia mieloide
Mieloma múltiple
Agranulocitosis
Aleucia por benzol
Mielosclerosis
2. Dermatitis
3. Tumores
4. Infecciones crónicas
5. Nefrosis
6. Ateroma

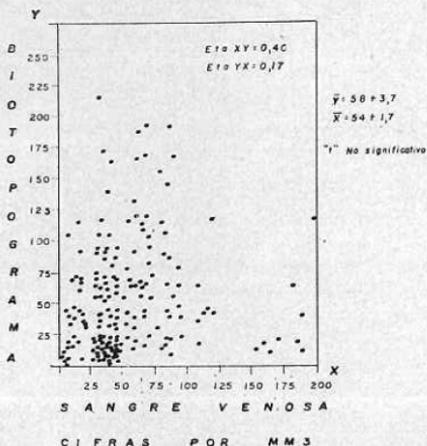
sas metámeras, lo que no sucede en los estados patológicos (fig. 2 y 3).

El conocimiento de estos cambios se logra por la técnica del biotopograma cuyos resultados ya hemos presentado en varias comunicaciones a esta Academia y que consiste en el estudio comparativo, estadístico y gráfico de la fórmula leucocitaria en cifras absolutas de la sangre venosa, con las obtenidas en diversos sitios de la superficie cutánea, incluyendo las poblaciones de histiomonocitos, de linfocitos azurófilos, de células plasmáticas, de células espumosas y de macrófagos.⁴⁶⁻⁵²

Como se ve en el cuadro 5, tanto en la sangre venosa como en los demás sitios, el valor medio obtenido osciló en las intermediaciones de 55 por mm.³



2 Ojivas acumulativas del número de basófilos, por mm.³ en la sangre venosa y en el biotopograma de un grupo de jóvenes normales. La similitud del comportamiento de los basófilos con ambas técnicas es nítido y evidente, lo que determina que a los diversos niveles de distribución las cantidades de ellos sean muy semejantes, y que los valores medios sean superponibles.



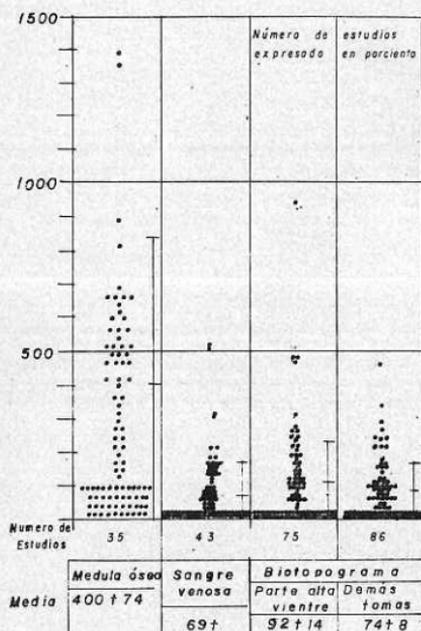
3 Cuadro de correlación del número de basófilos por mm.³ en un grupo de jóvenes normales, en la sangre venosa y en el biotopograma. La similitud en el comportamiento de la población es muy evidente; pocas son las observaciones que pasan de 100 basófilos por mm.³ en ambas técnicas; aunque es factible que ocasionalmente se vean ejemplos con aumento moderado de estos leucocitos sin que esta alteración alcance los grados que en algunos padecimientos. No se encuentra paralelismo estrecho entre los cambios en la sangre venosa con los del biotopograma. Las tomas son efectuadas en el tronco y en los lóbulos de los oídos.

Como se ve en la figura 4, en el absceso hepático amibiano, hay en la medula ósea aproximadamente 400 por mm.³ en la sangre venosa 69 y, en los tejidos,

Cuadro 5

	Adultos Normales		
	Repartición de los basófilos		
	Biotopograma en:		
	Sangre venosa	Pulpejo dedos manos	A lo largo del raquis Fosas iliacas Hipocondrios
Media aritmética ± E.S.M.	54 ± 1.7	56 ± 6.4	58 ± 3.7

se encuentra una ligera elevación en la parte alta de vientre.



4 Distribución de los basófilos sanguíneos en cifras absolutas en el absceso hepático amibiano. Cada punto corresponde a una observación. En la medula ósea la gran mayoría de los estudios se acumula en las cantidades normales con menos de 500 por mm.³ para que solo ocasionalmente se puedan confirmar algunas observaciones con un ligero aumento. Simultáneamente, en la sangre obtenida en el pulpejo de los dedos de la mano derecha, el mayor número de estudios se encuentra dentro de los límites normales (77 por ciento de ellos), y en pequeño número se ven discretas basofilias, las que sólo en forma excepcional llegan a ser muy aparentes. En la parte alta del vientre hay un ligero aumento, el que se marca por la relativa frecuencia con la que se ven valores de 200 a 300 por mm.³ (en 29.3 por ciento). En las demás tomas del biotopograma hechas en otras localizaciones se ven valores intermedios entre los encontrados en la sangre venosa y en el biotopograma. A pesar de la discrepancia de los valores medios, como se ve en la gráfica, las diferencias de la población no logran valores de significación.

Durante las linfocitosis intensas, en la sangre venosa están sensiblemente normales (media 71 ± 5.8) y hay discretos incrementos locales en las zonas positivas del biotopograma (media 104 ± 10).

En las agranulocitosis, paradójicamente, persisten los basófilos en la sangre y en la medula ósea, a pesar de que no se encuentran neutrófilos. En 30 enfermos con esta afección se halló un valor medio en la sangre de 24 ± 4.6 y en la medula de 258 ± 67 . En las insuficiencias medulares, aun en las formas graves con menos de 40 000 elementos nucleados en el mielograma, persisten los basófilos. Su estudio comparativo en los tres niveles, medula, sangre y biotopograma, hace ver la existencia de estos elementos en cantidades bajas.

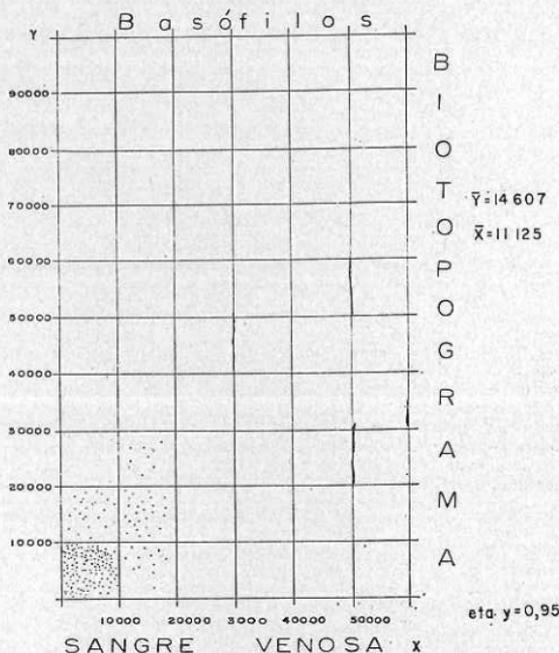
El escrutinio en estos padecimientos con déficit neutrófilo, habla de cierta independencia basofílica.

Como en las leucemias mieloides crónicas sólo se informa en porcentaje de la fórmula leucocitaria, no nos percatamos del inusitado aumento en cantidades reales de los basófilos, más intenso que en la medula ósea hecho muy peculiar al ver lo que acontece en la anemia leuco-eritroblástica, en donde no están aumentados a pesar del cuadro leucemioide cualitativo (sangre venosa, 47 ± 5.8 ; biotopograma, 45.8 ± 3) (cuadro 6 y figura 5).

Cuadro 6 Leucemia mieloides crónica

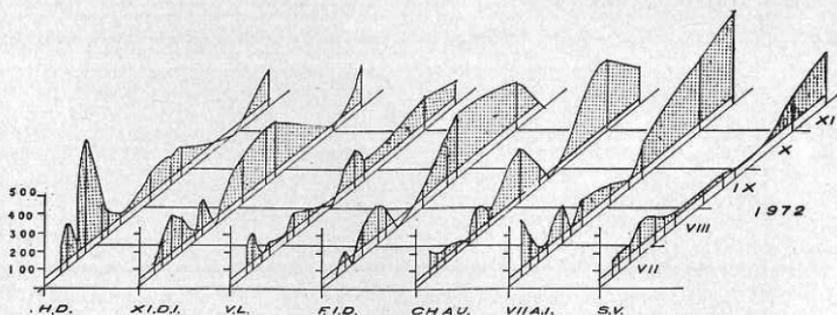
	Basófilos por mm. ³		
	Medula ósea	Sangre venosa	Biotopograma
Media aritmética	28 570	10 200	14 600
Amplitud de variación	0	0	0
	145 600	63 000	10 480

5 Cuadro de correlación de la cantidad en cifras reales por milímetro cúbico de los basófilos en la sangre venosa y en el biotopograma de un grupo de enfermos con leucemia mielode crónica hiperclítica; cada punto corresponde a una observación. Se comprueban las elevadas cantidades de estas células, que en algunos estudios sobrepasan de 50 000 por milímetro cúbico en la sangre venosa y en el biotopograma hay una observación en que se llega a las proximidades de 100 000. Hay una estrecha relación directa entre las variaciones en la sangre venosa y en el biotopograma.



La importancia de las variaciones de estos elementos se aprecia mejor cuando se siguen sus oscilaciones en estudios sucesivos. Ejemplo: hepatoma. Paciente de 62 años (Sra. R.) con resección subtotal de lóbulo izquierdo del hígado e invasión nodular difundida ampliamente en el mismo. Observación por seis meses. Al iniciar el estudio hay ligero aumento de basófilos en la sangre venosa (105 por mm.³) y aumento muy evidente en el biotopograma promedio (171 por mm.³), descollando algunos lugares con elevada cantidad, que alcanza a 369 por mm.³ en el epigastrio. En el transcurso de los meses hay linfocitosis ligera, más elevada

en algunas zonas del biotopograma, y cursa con nítido aumento de los azurófilos aunque también hay monocitosis y eosinofilia zonales (fig. 6). La evolución de los basófilos en la sangre venosa, en la pared anterior del vientre, en V lumbar y XI dorsal izquierda demuestra que, en la primera, hay dos ondas de escasa amplitud y mayor aumento en el biotopograma, que cursa en ondas las que no tienen sincronismo entre sí, ni con la sangre venosa, y el aumento es mayor en la VII axilar anterior izquierda, donde es progresivo este devenir celular, que podría ser una reacción desmoplástica conjuntiva local índice de la fenomenología local.



6 Se estudia una paciente de 62 años, que fue operada de hepatoma con resección subtotal del lóbulo izquierdo del hígado, en junio de 1972; el tumor fue confirmado histopatológicamente; en la cintilografía demostró recaída por la aparición de zonas positivas en el parénquima hepático; a principios de 1973 presentó metástasis múltiples. La gráfica tridimensional corresponde a los valores, en cifras reales por mm^3 , de la cantidad de basófilos en el curso de 12 estudios que fueron hechos en diferentes sitios del biotopograma.

La porción clara inferior en cada gráfica marca a la zona de normalidad con máximo de 50 basófilos por mm^3 .

Abreviaturas

S.V.	Sangre venosa.
VII.A.I.	Séptima axilar anterior izquierda.
CHAUF.	Zona de Chauffard.
F.I.D.	Fosa iliaca derecha.
V.L.	Quinta lumbar.
XI.D.I.	Onceava dorsal izquierda.
H.D.	Hipocondrio derecho.

Para cada zona la media aritmética obtenida es:

	S.V.	VII.A.I.	CHAUF.	F.I.D.	V.L.	XI.D.I.	H.D.
Media	124	203	141	132	124	191	183
Tendencia lineal	Sin cambios	Al aumento	A disminuir				

La tendencia lineal fue estudiada por el método de los cuadros mínimos (Williams, 1968-1494), y calculado con una computadora digital.

Del estudio de la gráfica se señalan las siguientes reflexiones:

1o. En el curso de la observación hay basofilia ligera en la sangre venosa, la que evoluciona en dos ondas.

2o. El grado de basofilia es aparentemente mayor en el biotopograma, particularmente a nivel de la VII axilar izquierda.

3o. La basofilia que surge en el biotopograma se efectúa en ondas de diferente amplitud y duración, y son manifiestamente más elevadas que en la sangre venosa.

4o. No hay sinergismo en la aparición de estos aumentos en los diferentes sitios explorados.

Se comprueba en la gráfica una elevada onda a fines de junio en el hipocondrio derecho, para que aparezcan dos ondas en la zona de Chauffard en los dos últimos meses de observación y, a su vez, en VII axilar izquierda haya un aumento progresivo. En la fosa iliaca izquierda hay una onda que termina en la observación de noviembre, mientras que en la XI dorsal izquierda el aumento aparece en septiembre para borrarse en el estudio hecho en octubre, momento en el que han aparecido aumentos en otras zonas.

Se hace énfasis en la independencia del comportamiento de los basófilos en los diferentes sitios del biotopograma, y su mayor alteración que en la sangre venosa.

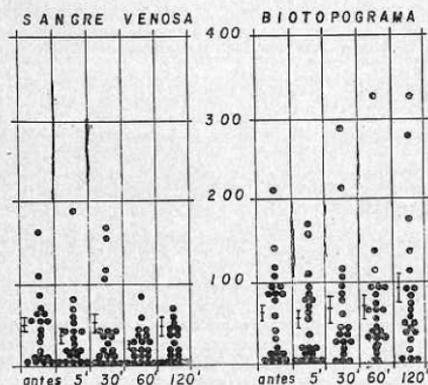
Variaciones provocadas

Consisten en:

1o. Estudio de la degeneración de los basófilos, después del frotamiento de las lesiones cutáneas en la urticaria pigmentosa⁵³ y por la acción de los antígenos.⁵⁴

2o. Variaciones en la prueba de la ventana^{55, 56} que cursa con basofilia local en la sensibilidad tardía alérgica, en el síndrome de rechazo de los injertos y en la enfermedad de Hashimoto.

3o. Con el biotopograma con sobrecarga⁴⁷ por medio del cual se estudian las

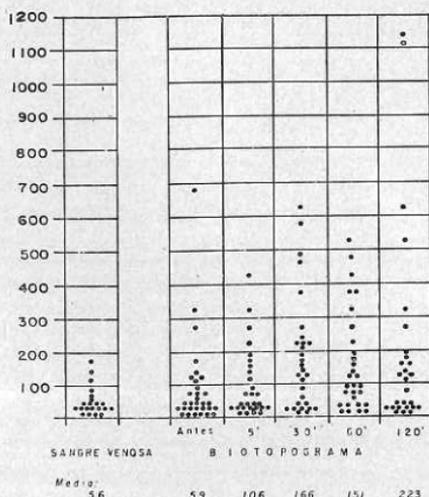


7 En 20 nadadores normales se estudió el número de basófilos, tanto en la sangre venosa como en el biotopograma precordial, durante la prueba de *stress* muscular.

Su número transcurre sin variaciones importantes en la sangre venosa, mientras que hay una tendencia progresiva al aumento en el biotopograma precordial, el que tiene valores significativos en la investigación practicada a las 2 horas.

Los valores medios obtenidos fueron:

	Sangre venosa y paraesternal	Izquierda
Antes	47 ± 8.9	65 ± 11.7
5'	38 ± 9.1	56 ± 11
30'	45 ± 11	68 ± 15.8
60'	27 ± 4.5	72 ± 15.4
120'	48 ± 11	90 ± 18.3



8 Distribución del número de basófilos por mm³ en la sangre venosa y en el biotopograma, y las variaciones que sufren al aplicar el *stress* local en el segundo, donde se demuestra la provocación de intensa basofilia. Cada punto corresponde a una observación.

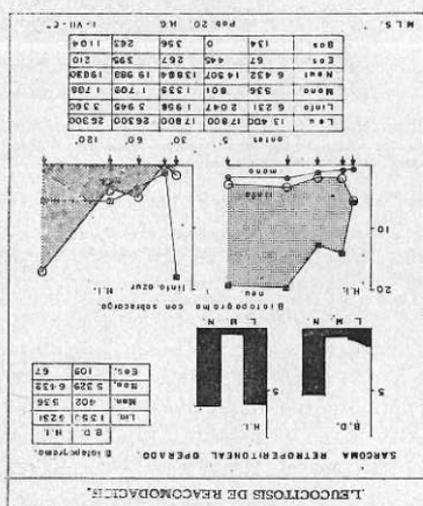
variaciones que provoca en su número la acción de diferentes agentes estimulantes.

En un grupo de sujetos normales al hacerles nadar 500 metros a ritmo rápido y sin descanso, se estudiaron los cambios en la sangre y en el biotopograma precordial: mientras en la primera no hay cambios significativos, en la zona precordial hay un franco aumento que, a las dos horas, alcanza significación estadística (fig. 7).

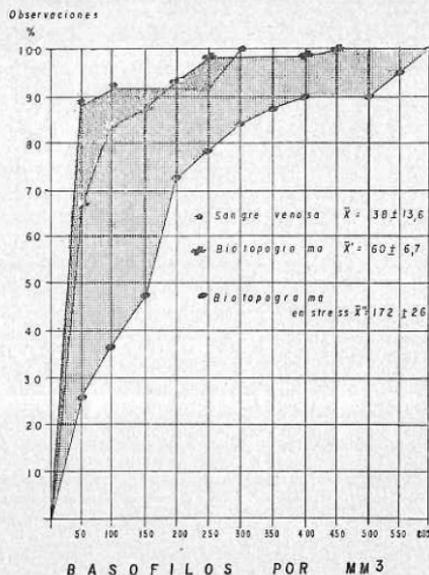
En cánceres avanzados de diferentes naturalezas y por la acción de estímulos intensos hay algunas basofilia local que van incrementándose hasta cuadruplicar la población inicial (fig. 8). Ejemplo: sarcoma retroperitoneal, en el que se confirma el diagnóstico por biopsia operatoria,

M.L.S., Hospital General de México. En el hipocóndrio izquierdo, antes del *stress* hay datos de intenso proceso crónico evolutivo; después de movimiento de flexión del tronco hay linfopenia, neutrofilia y considerable aumento de los monocitos, surgiendo como dato de mayor trascendencia un aumento de los basófilos que pasan de 1 000 por mm.³ (fig. 9).

En el carcinoma gástrico aunque hay una cantidad un poco mayor de basófilos



9 Condiciones del biotopograma y de la prueba de biotopograma por sobrecarga en el hipocóndrio izquierdo de la paciente M.L.S. operada días antes, con extracción de un tumor retroperitoneal sarcomatoso. El biotopograma en reposo continúa positivo como antes de la operación, la prueba con sobrecarga es evidentemente positiva con *stress* local (baja de linfocitos y de linfocitos azurófilos, con considerable aumento de neutrófilos). El hecho más significativo es el incremento que adquieren los basófilos al terminar la prueba, circunstancia muy probablemente ligada a la formación de histamina o de heparina localmente. El carácter de los basófilos encontrados a los 120 minutos de iniciada la prueba es histioide, pues sus granulaciones son gruesas y no se disuelven en el curso de la coloración.



10 Carcinoma gástrico. Ojivas acumulativas del número de basófilos por mm.³ en la sangre venosa y en el biotopograma de la parte alta del vientre, antes y después del *stress*. En la sangre venosa la mayoría de los estudios se congrega en valores inferiores a 100 por mm.³ para que en el biotopograma en reposo las cifras sean muy semejantes; después del *stress* (por ligero masaje en el vientre o por la acción de la hipoglicemia), hay franco aumento de la población basófila, la que en más de la mitad de los estudios es superior a 150 por mm.³ viéndose ejemplos con 550, que ya es una población importante. Hay franca significación estadística al comparar los datos de la sangre venosa con los obtenidos después del *stress*.

en el biotopograma en la parte alta del vientre antes del *stress*, después de éste hay un aumento importante de la población que cuadruplica la cifra encontrada en la sangre venosa (fig. 10).

REFERENCIAS

- Amann, R. y Martin, H.: *Blutmastzellen und Heparin*. Acta Haemat. 25:209, 1961.

2. Humphrey, J. H. y Jacques, R.: *The histamine and serotonin content of the platelets and polymorphonuclear leucocytes of various species*. J. Physiol. Londres. 124:303, 1954.
3. Martin, H. y Roka, L.: *The heparin content of mast-cells*. Acta Haemat. 10:26, 1953.
4. Lagunoff, D.; Phillips, M. y Benditt, E. P.: *The histochemical demonstration of histamine in mast cells*. J. Histochem. Cytochem. 9:534, 1961.
5. Eranko, O.: *The practical histochemical demonstration of catecholamines by formaldehyde-induced fluorescence*. J. Roy. Microsc. Soc. 87:259, 1967.
6. Kirshbaum, B. A.; Cohen, H. B.; Beerman, H. y Pastras, T.: *The basophil degranulation test—a review of the literature*. Amer. J. Med. Sci. 253:473, 1967.
7. Boseila, A. W. A.: *The basophil leukocyte and its relationship to the tissue mast cell*. Copenhagen, Munksgaard, 1959.
8. Michels, N. A.: *The mast cells*. En: Downey, H.: *Handbook of Hematology*. Paul Hoeber, 1938.
9. Sampson, D. y Archer, G. T.: *Release of histamine from human basophils*. Blood. 29:722, 1967.
10. Undritz, E.: *Sandoz Atlas of Haematology*. Sandoz Ltd. Basilea, 1952.
11. Bloom, G.; Franzen, S. y Siren, M.: *Malignant systemic mast cell disease (mastocytoma) in man*. Acta Med. Scand. 168:95, 1960.
12. Riley, J. F.: *The mast cells*. Edinburgo, Livingstone, 1959.
13. Shelley, W. B. y Parnes, H. M.: *The absolute basophil count, technique and significance*. J.A.M.A. 192:368, 1965.
14. Cairns, A. y Constantinides, P.: *Mast cell in human atherosclerosis*. Science. 120:31, 1954.
15. Cramer, W. y Simpson, W. L.: *Mast cells in experimental skin carcinogenesis*. Cancer Res. 4:601, 1944.
16. Schiff, M. y Burn, H. F.: *The effect of strogens on mast cells and enzymes in connective tissue metabolism in humans*. Laryngoscope. 71:765, 1961.
17. Rasanen, T. A.: *Mucosal bleeding mechanism in the upper part of the gastrointestinal tract*. Gastroenterology. 44:168, 1963.
18. Keller, R.: *Tissue mast cells in anaphylactic shock and anaphylactoid reactions*. Int. Arch. Allerg. 11:328, 1957.
19. Begemann, H.; Rastetter, J. y Kaboth, W.: *Klinische Hematologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1970.
20. Sánchez-Yllades, L.; Castañeda, A. y del Castillo, H.: *Valores normales de medula ósea y sangre periférica en lactantes de 3 a 18 meses de edad*. Bol. Méd. Hosp. Inf. 6:337, 1949.
21. Uvnäs, B. y Thon, I.: *Exp. Cell. Res.* 18:512, 1959.
22. Sagher, F. y Even-Paz, Z.: *Mastocytosis and the mast cell*. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1967.
23. Stecher, G. y Reinhardt, G.: *Polyglobulie und Polycythaemia vera*. Heilmeyer, L. Blut und Blutkrankheiten. En: *Handbuch der Inneren Medizin*. Tomo II. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, Nueva York, 1970.
24. Valentine, W. N.; Beck, W. S.; Follette, J. H.; Mills, H. y Lawrence, J. S.: *Biochemical studies in chronic myelocytic leukemia, polycythemia vera and other idiopathic myeloproliferative disorders*. Blood. 7:959, 1952.
25. Valentine, W. N.; Lawrence, J. S.; Pearce, M. L. y Beck, W. S.: *The relationship of the basophil to blood histamine in man*. Blood. 10:154, 1955.
26. Graham, H. T.; Lowry, O. H.; Wheelwright, F.; Lenz, M. y Parish, H. H., Jr.: *Distribution of histamine among leukocytes and platelets*. Blood. 10:467, 1955.
27. Fredricks, R. E. y Moloney, W. C.: *The basophilic granulocyte*. Blood. 14:571, 1959.
28. Sánchez-Yllades, L.; Riego, V. y García, M.: *El panhiperreticulismo. ¿Un nuevo síndrome hematológico?* GAC. Méd. Méx. 92:59, 1962.
29. Salvalo, G.: *Mast cells in bronchial connective tissue of man: Their modifications in asthma and after treatment with the histamine liberator*. Int. Arch. Allerg. 18:348, 1961.
30. Havard, C. W. H. y Scott, R. B.: *Urticaria pigmentosa with visceral and skeletal lesions*. Quart. J. Med. 28:459, 1959.
31. Mütter, R. D.; Tannenbaum, M. y Ultmann, J. E.: *Systemic mast cell disease*. Ann. Intern. Med. 59:887, 1963.
32. Demis, J. D.: *The mastocytosis syndrome: clinical and biological studies*. Ann. Intern. Med. 59:194, 1963.
33. Charrette, E. E.; Mariano, A. V. y Laforet, E. G.: *Solitary mast cell "Tumor of Lung"*. Arch. Int. Med. 118:358, 1966.
34. Konrad, J. y Winkler, A.: *Zur Pathogenese der Urticaria pigmentosa im Zusammenhang mit der Mastzellenfunktion*. Hautarzt. 4:119, 1953.
35. Dewar, W. A. y Milne, J. A.: *Bullous urticaria pigmentosa. Summary of literature and report of two cases*. Arch. Derm. Chicago. 71:717, 1955.
36. Yasuda, I. y Kukita, A.: *A fatal case of purely cutaneous form of diffuse mastocytosis (Mastocytose diffuse cutanée)*. Proc. XIIth Int. Congr. Derm. Washington, D. C. 2:1558, 1962.
37. Ende, N. y Cherniss, E. I.: *Splenic mastocytosis*. Blood. 13:631, 1958.
38. Friedman, B.; Will, J. J.; Freiman, D. y Braunstein, H.: *Tissue mast cell in leukemia*. Blood. 13:70, 1958.
39. Brinkmann, E.: *Mastzellenretikulose (Gewesbasophilom) mit histaminbedingtem Flush*

- und Ubergang in Gewebemasophilenleukämie. Schweiz Med. Wschr. 1046, 1959.
40. Doan, C. A. y Reinhart, H. L.: *The basophil granulocyte, basophilcytosis and myeloid leukemia, basophil and "mixed granule" types; an experimental, clinical and pathological study, with the report of a new syndrome.* Amer. J. Clin. Path. 11:1, 1941.
 41. Chevallier, P. y Marinone, G.: *Sur un cas de leucémie myéloïde a basophiles.* Sang. 18:401, 1947.
 42. Natale, P.: *Su di un caso di leucemia a basociti.* Haematológica. 46:1243, 1952.
 43. Efrati, P.; Klajman, A. y Spitz, H.: *Mast cell leukemia. Malignant mastocytosis with leukemia-like manifestations.* Blood. 12:869, 1957.
 44. Simpson, W. L.: *Connective tissue and cancer, in connective tissue in health and disease.* Asboe-Hansen, Nueva York, Philosophical Library Inc., 1957.
 45. Lascano, E. F.: *Mast cells in human tumors.* Cancer. 2:1110, 1958.
 46. Sánchez-Yllades, L. y García, M.: *La importancia del biotopograma en los abscesos hepáticos amibianos.* Rev. Méd. Hosp. Gen. 25: 315, 1962.
 47. Sánchez-Yllades, L. y García, M.: *El biotopograma. Pasado, presente y futuro del estudio citológico de la sangre.* México, D. F., 1962.
 48. Santiago, G. C.: *Cuadro hematológico integral. Biometría, biotopograma y mielograma, antes, durante el transcurso del parto y puerperio.* (Investigación.) Tesis profesional U.N. A.M. México, D. F., 1964.
 49. Sánchez-Yllades, L.: *The biotopogram "Its technique, results and clinical Use".* Xth International Congress of Hematology. Estocolmo, Suecia, 1964.
 50. Sánchez-Yllades, L.: *Evaluación estadística del biotopograma y de la biometría hemática en la lepra manchada tipo Lucio.* Acad. Nac. de Med. Libro Conmemorativo del Primer Centenario, Tomo II, México, 1964.
 51. Sánchez-Yllades, L.: *Conceptos personales sobre los estados leucemioïdes en los cánceres metastásicos.* México Médico. 3:275, 1968.
 52. Sánchez-Yllades, L.: *Clasificación de la leucocitosis neutrófila a la luz de los estudios simultáneos de médula ósea roja, sangre venosa y tejido intersticial (biotopograma).* Medicina. 50:49, 1970.
 53. Kobayasi, T. y Asboe-Hansen, G.: *Degranulation and regranulation of human mast cells. An electron microscopic study of the whealing reaction in urticaria pigmentosa.* Acta. Derm. Venereol. 49:369, 1969.
 54. Selye, H.: *The mast cells.* Washington. Butterworths, 1965.
 55. Rebuck, J. W. y Crowley, J. H.: *A method of studying leukocytic functions in vivo.* Annals of the New York Academy of Sciences. 59:757, 1955.
 56. Wolf-Jurgensen, P.: *Basophilic leukocytes in delayed hypersensitivity.* Munksgaard, Copenhagen, 1966.