Histiocitosis Hemofagocítica y Aplasia Medular en Fiebre Tifoidea

Drs. Verónica Valdés L.², Dra. Marcela Ferrés G.²,
Hernán Taboada L.¹⁻³

Hemophagocytic Histiocytosis and Aplastic Anemia in Typhoid Fever

Two cases of typhoid fever in children aged under two years are reported, both presenting a severe pancytopenia associated with bone-marrow (and probably also hepatic and splenic) hemophagocytic histiocytosis. In one of them this was accompanied by a serious bone-marrow aplasia. Both pathologic findings responded promptly to treatment with chloramphenicol or cotrimoxazol associated to prednisone. We cannot rule out the possibility that the hematologic recovery was unrelated to steroids.

Pathogenic mechanisms by means of which *Salmonella typhi* might produce these severe complications are discussed. We stress the fact that in the bibliography revised, only one reference was found to histiocytic medullary reticulosis and none related to bonemarrow aplasia produced by typhoid fever.

La fiebre tifoidea se presenta con frecuencia asociada a neutropenia y/o a anemia de poca intensidad, más raramente a trombocitopenia; excepcionalmente se puede llegar a una pancitopenia importante. En el último año tuvimos la oportunidad de estudiar dos casos de fiebre tifoidea en niños menores de dos años que presentaron pancitopenia severa asociada a síndrome hemofagocítico, uno de ellos con aplasia medular, lo que motiva la presente comunicación.

Casos Clínicos

Caso 1.

C.L.B. (Obs. 250338). Ingresó por 20 días con

fiebre alta, diarrea, tos y edema progresivos. Durante su enfermedad fue tratado con Penicilina durante 4 días. En el examen de ingreso se describe como un niño conciente, febril, palidez de piel y mucosas, sin petequias ni adenopatías. Dermatitis seborreica del cuero cabelludo, labios erosionados y lesión costrosa de una mejilla.

Disminución del murmullo vesicular en la base pulmonar derecha. Abdomen globuloso, hígado y bazo, ambos 6 cm., bajo el reborde costal duros. Matidez desplazable.

Edema de manos y piernas hasta la rodilla.

Hemograma: Hcto 18%, 6.700 leucocitos con 268 neutrófilos mm^3 y 25.000 plaquetas.

Protrombina 42%, que sube a 86% después de Vit. K.

Proteinemia 5.9 g/dl. con 43.2% de albumina, 7.0% de α_1 , 15.1% de α_2 , 13.1% de β y 21.6% de gamma-globulinas, bilirrubinemia y transaminasas normales; fosfatasa alcalina 68 (UB), prueba de Coombs negativa; radiografías de tórax y cráneo normales.

¹ Presentado al Congreso de Becarios - Concepción Noviembre 1982.

² Becarios pediátricos, Hospital Sótero del Río, S.S.M.S.O.

³ Médico hematólogo. Servicio Pediatría Hosp. Sótero del Río S.S.M.S.O.
Docente Departamento Pediatría U. Católica.

Mielograma de buena celularidad. Megacariocitos proporcionalmente disminuidos, con producción de plaquetas. Serie Granulocítica 65.0%; Eosinófilos 1.5%; Linfocitos 9.0%; Cels. Plasmáticas 0.0%; Monocitos 5.0%; Histiocitos 0.0%. Serie Eritrocítica 19.5%; Tendencia a la macrocitosis, con escasos megaloblastos policromáticos. Al recorrer el frotis se encuentran células plasmáticas, algunos monoblastos y promonocitos; e histiocitos con hemofagia de glóbulos rojos, eritroblastos, neutrófilos y plaquetas. 1 Histiocito multinucleado.

Por anemia, hematuria y deposiciones con sangre fresca se indicó transfusión de glóbulos rojos y concentrado de plaquetas. Se administró además Furoxona, pero siguió febril, de aspecto más grave y apareció poliuria. El resultado del mielograma en que habían histiocitos multinucleados y hemofagia, síndrome febril prolongado, hepatoesplenomegalia, dermatitis seborreica, anemia, trombocitopenia y neutropenia sugería una histiocitosis X. Dada la gravedad del niño se inició tratamiento con Oncovin 0,5 mg. y Prednisona 2 mg/Kg. Por sospecharse una infección sobreagregada se indicó también Penicilina y Trimetoprim-Sulfisoxazol.

Evolucionó favorablemente; el segundo Hemograma mostró Hematocrito 44%; Leucocitos 6.300; Neutrófilos 3.276 $\times \text{mm}^3$; Plaquetas 150.000. Luego se reciben los resultados de los hemocultivos con identificación de Salmonella Typhi, por lo que se suspendió Oncovin y prednisona y se completan 14 días con Septrin, desapareciendo la fiebre, hepato-esplenomegalia y pancitopenia.

Caso 2.

I.B.F. (Obs. 303677), 1 Año, 2 meses. Desnutrición Calórica y proteica grado I. Referida del Hospital de Curicó, donde estuvo 5 días, con antecedente de Síndrome febril de 10 días de evolución, palidez, astenia y compromiso del estado general. No recibió medicamentos antes de su hospitalización.

Palidez intensa de piel y mucosas, exantema eritematoso macular (rubeoliforme) de cara, tronco y extremidades; sin enantema, petequias ni adenopatías. Soplo sistólico cardíaco grado IV/VI, que desaparece luego de ser transfundido. Hígado a 3 cms. bajo el reborde costal. Examen neurológico normal. Al ingreso en Curicó el Hemograma tenía Hcto. 11%, Reticulocitos 0%. Leucocitos 1.250 $\times \text{mm}^3$; 1 Bac. 2 Seg. 97 Linfo. %. Se transfundió antes de su traslado con el diagnóstico de aplasia medular.

Después de tomar cultivo de sangre y Líquido Cefalorraquídeo (LCR), se inició tratamiento con Penicilina, Cloxacilina y Gentamicina.

El examen citoquímico y cultivo de LCR fueron normales; Orina Normal; Coombs Negativo; Electroforesis de proteínas Normal; Hematocrito 35%, leucocitos 4.300 $\times \text{mm}^3$, neutrófilos 129 $\times \text{mm}^3$; plaquetas 40.000 $\times \text{mm}^3$ en sangre periférica, Mielograma con Celularidad pobre, algunos grumos de estroma; Megacariocitos escasos, con formación de plaquetas.

Serie granulocítica 2% (escasos promielos y mielocitos vacuolados), Eosinófilos 0.5%; Linfocitos 73.0%; Células plasmáticas 1.5%; Monocitos 8.0%; Histiocitos 2.0%; Serie eritrocítica 13.5% (Normocítica). Frecuentes mono-histiocitos, histiocitos rodeados de linfocitos e histiocitos con hemofagia (de glóbulos rojos, eritroblastos, plaquetas, polimorfonucleares y linfocitos). En resumen se concluyó que había Hipoplasia medular global, con hemofagia activa y vaculación en los precursores granulocíticos. Histiocitosis reactiva.

Con el resultado del mielograma y por haber encontrado linfocitos hiperbasófilos y células en mitosis en sangre periférica, se pensó una aplasia medular secundaria a un cuadro viral, probablemente mononucleosis infecciosa, por lo que se inicia tratamiento con Prednisona 4 mg/Kg/día.

Posteriormente llegaron los informes de hemocultivos positivos para Salmonella Typhi, y con el antecedente del caso anterior, se planteó que la fiebre tifoidea era la causante de la aplasia medular. Se inició tratamiento con Cloramfenicol y suspendió progresivamente la prednisona al comprobarse una buena respuesta clínica y hematológica (Hto. 36%, aumento de los polimorfonucleares a 1.680 $\times \text{mm}^3$ y de las plaquetas a 300.000 $\times \text{mm}^3$). El mielograma de control reveló mediana celularidad, con algunos grumos de estroma, Megacariocitos presentes, con entrega de plaquetas. Serie Granulocítica: 22.5% (Promielocitos 2.0%, mielocitos 2.5%, metamielocitos 3.5%, baciliformes 7.0%, Segmentados 6.5%); Eosinófilos 1.0%; Linfocitos: 38.0%; Cels. plasmáticas: 0.0%; Monocitos: 11.0%; Histiocitos: 0.0%. Serie eritrocítica 28.5%. Al recorrer el frotis se encuentran histiocitos rodeados de eritroblastos (Células nodrizas). En resumen, se encuentra hipoplasia medular global, hiperplasia eritroide y monocítica relativa, e hipoplasia granulocítica franca.

No dudamos en recurrir al Cloramfenicol para tratar la tifoidea, ya que la aplasia era producida por la gravedad de esta infección. La mejoría hematológica rápida ratificó nuestra actitud de no temer al empleo de dicho antibiótico ante tifoideas graves con anemia, neutropenia y/o trombocitopenia.

En el mielograma de control cabe destacar un cambio notable, pues en lugar de los histiocitos hemofagocíticos iniciales, ahora se encuentran

histiocitos que entregan nutrientes (ferritina y ¿factor estimulante de colonias?) a los eritroblastos.

DISCUSION

Revisando las publicaciones pediátricas nacionales¹⁻³ y extranjeras⁴⁻¹¹ no hemos encontrado referencias explícitas a casos de fiebre tifoidea con las características de los presentados por nosotros. Autores nacionales¹² que revisaron las salmonelosis en el lactante (paratífus B y tifoidea), destacaron la presencia de hepatomegalia (6 de 11 casos) y con menor frecuencia esplenomegalia (2 de 11 casos), pero no describieron alteraciones hematológicas significativas. Autores peruanos¹³ presentaron, en su experiencia sobre fiebre tifoidea en niños menores de 2 años (9 casos), dos pacientes con hepato-esplenomegalia importante (6 - 5 y 5 - 4 cm. respectivamente), uno con anemia intensa y trombopenia, el otro sólo con anemia, pero ninguno con neutropenia. En uno de ellos se pensó al ingreso en leucemia, a semejanza de nuestro caso 1, que parecía histiocitosis X. Estas observaciones son aleccionadoras y obligan a plantear la posibilidad de fiebre tifoidea en el lactante y niño menor con fiebre, gran hepato - esplenomegalia y pancitopenia.

El segundo de nuestros casos tiene un interés adicional, porque además de pancitopenia severa, tenía hipoplasia medular importante, lo que hizo creer que se trataba de aplasia medular con infección secundaria a la neutropenia. Sin embargo nos llamó la atención, en el mielograma, que junto con granulocitopenia casi total se encontraron algunos megacariocitos con producción de plaquetas, existiendo además frecuentes histiocitos con hemofagia (de glóbulos rojos, eritroblastos, plaquetas y neutrófilos). Esto nos indujo a plantear una histiocitosis reactiva o idiopática, y por encontrar en sangre periférica linfocitos hiperbasófilos y algunas células en mitosis pensamos en primer lugar en un síndrome hemofagocítico viral, por citomegalovirus (CMV) o virus de Epstein-Barr, (EBV), que son, en ese orden, sus causas más frecuentes¹⁴⁻¹⁵. Más específicamente lo atribuíamos al virus EB, pues se ha relacionado con mayor frecuencia a aplasia medular rápidamente reversible con tratamiento cortico-esteroidal¹⁶. Resultó por lo tanto sorprendente el aislamiento, en el hemocultivo, de *Salmonella* Typhi, no tanto por la presencia de histiocitosis hemofagocítica, que ya habíamos encontrado en el mielograma de varios casos de tifoidea, sino por la aplasia medular que era para nosotros un hecho inédito en esta enfermedad.

Revisando exhaustivamente las publicaciones sólo encontramos una referencia de un autor

Sud-africano que comunica en una carta al *Lancet*¹⁷ el hallazgo de reticulosis histiocítica medular (o sea, hemofagocítica por excelencia) en la fiebre tifoidea del adulto. Con respecto a aplasia medular sólo hemos encontrado relaciones marginales con infecciones por *Salmonella* Typhi, referidas más bien a neutropenia¹⁸. Entre las causas infecciosas de esta grave falla medular destacan el (o los) virus de la hepatitis, con menor frecuencia el virus EB y raramente el CMV, el varicela-zóster y el de la rubeola. Entre los agentes bacterianos se mencionan la tuberculosis y la brucelosis, y entre los parasitarios la toxoplasmosis¹⁹⁻²². No encontramos ninguna referencia a *Salmonellosis* o a fiebre tifoidea en especial, en cambio en la lista de las afecciones que pueden producir histiocitosis reactivas con hemofagia se encuentran la TBC, lepra, lúes, micosis, toxoplasmosis, salmonellosis, brucelosis, listeriosis e infecciones por virus (CMV, EBV, y otros)²³. Nosotros la hemos encontrado en forma prominente en un caso de hepatitis, sin poderla atribuir a un virus en especial, pero al parecer no producida por el EBV ya que se trataba de una niña prepúber que no tenía un síndrome mononucleósico²⁴.

Cabe aquí una última reflexión que pudiera tener implicaciones patogénicas. La mayoría de los agentes patógenos que producen histiocitosis hemofagocítica (y también la histiocitosis x o idiopática) están implicados como posibles causantes de aplasia medular. Especial relevancia nos parece que tienen los virus. Algunos producen aplasia medular de muy mal pronóstico, como es el caso de los de la hepatitis²⁵. Otros, en especial el EBV, producen una aplasia intensa que se recupera rápidamente (en 4 a 10 días), al parecer en relación con el tratamiento corticoidal¹⁶. Este último hecho permite suponer la existencia de células supresoras de la hematopoyesis (linfocitos y/o macrófagos), lo que no ha sido establecido fehacientemente. El virus podría actuar ya sea suprimiendo linfocitos T supresores (o inhibidores), lo que permitiría la expresión de linfocitos citotóxicos que pueden dañar a los precursores hematopoyéticos; o bien infectando o parasitando las células precursoras hematopoyéticas modificando sus antígenos de membrana, haciéndolas susceptibles de ser agredidas por linfocitos citotóxicos que cumplirían así la misión inmunológica de eliminar lo "extraño" o "no propio"²⁶⁻²⁷.

A falta de evidencia directa podemos citar un trabajo reciente sobre histiocitosis X, en el que se encuentra una franca disminución de linfocitos T supresores con presencia de linfocitos citotóxicos y un anticuerpo unido a los glóbulos rojos, que no se hacía evidente en la prueba de Coombs. Los linfocitos citotóxicos y/o o los anticuerpos unidos

a las células hematopoyéticas explicarían la estimulación de los histiocitos que responden con proliferación y macrofagia activa (autofagia)²⁸. Un trabajo publicado por nosotros con detección de leucoaglutininas apunta en este mismo sentido²⁹. Por otra parte en histiocitosis reactivas se ha descrito un aumento de los receptores Fc, C3 y de histocompatibilidad en los macrófagos, lo que contribuiría a su mayor reactividad funcional³⁰. En la tuberculosis diseminada se encuentran granulomas en la médula ósea, que se acompañan de hipoplasia hematopoyética y pancitopenia periférica con neutropenia severa. Se ha demostrado hiperesplenía mediante la mejoría obtenida con la esplenectomía, pero además se ha puesto en evidencia la existencia de linfocitos T supresores que inhiben los cultivos de médula y que desaparecen con el tratamiento antituberculoso, mejorando la pancitopenia³⁰⁻³¹.

Experimentalmente se ha inducido en ratas infectadas con *mycobacterium lepraemurium* la aparición de macrófagos supresores que luego son reemplazados por linfocitos T supresores detectables en la sangre periférica y en el bazo³². Esto permite suponer que lo mismo pudiese ocurrir en la fiebre tifoidea: El bacilo tífico está presente en la médula ósea (90% de mielocultivos positivos versus 40% en hemocultivos)³³; y produce formación de granulomas en hígado, bazo y médula lo que significa activación in situ de los macrófagos con aparición de un efecto supresor junto con aumento del poder bactericida local.

La secuencia de eventos a nivel de citología molecular sería la siguiente: Los polimorfonucleares neutrófilos estimulados por la infección movilizan sus enzimas lisosómicas hacia las vacuolas fagocíticas y en parte las secretan. Entre estas últimas se encuentra la lactoferrina, que es un potente quelante de Fe y que al unirse a la membrana del neutrófilo contribuye a la activación del poder bactericida (generación de peróxido, superóxido y radical oxhidrilo activo)³⁴.

Por otra parte el complejo lactoferrina - Fe se une a los receptores específicos de los monocitos e histiocitos estimulando la endocitosis (secuestro de Fe a nivel del sistema retículo endotelial, principalmente en bazo e hígado). La unión lactoferrina-receptores activa la fosfolipasa de la membrana con lo que se libera ácido araquidónico iniciándose la síntesis de prostaglandina E³⁵. La Prostaglandina E inhibe por una parte la síntesis, en el macrófago, del factor estimulante de colonias (CSF = colony stimulating factor) responsable de la proliferación de las colonias granulocíticas, mientras por otra estimula a los linfocitos que inician su proliferación y la síntesis y entrega de linfoquinas por los linfocitos I. Entre las linfoqui-

nas mencionaremos los peptidos quimiotácticos (para monocitos, eosinófilos...), el factor inmovilizador del macrófago (MIF), el factor activador del macrófago (MAF), el factor de transferencia (TF), el factor mitogénico (MF), la linfotoxina (LT) y la interferona gama o inmune (IN). Esta última es una glicoproteína que interfiere, en el ribosoma, la síntesis de ácido desoxiribonucleico (DNA), ribonucleico (RNA) y ciertas proteínas (entre ellas enzimas), impidiendo así la multiplicación viral pero inhibiendo también la hematopoyesis. El interferon además es responsable del aumento de la fagocitosis de los macrófagos, de la citotoxicidad mediada por los linfocitos T y por los linfocitos citotóxicos naturales (natural killer), de la liberación de histamina del basófilo mediada por IgE y de la aparición de linfocitos T supresores al aumentar la expresión de los receptores Fc gama (para IgG)³⁶. Estos linfocitos supresores pueden participar en la inhibición de la hematopoyesis y ser así responsables de las citopenias que acompañan a las infecciones virales y en ocasiones también a ciertas infecciones bacterianas.

Quedaría así explicado que se produzca por un lado acumulación y activación de los macrófagos (es decir, histiocitosis) y por otro lado mayor o menor inhibición medular (es decir, hipoplasia).

La hemofagia encontrada en forma prominente en nuestros casos no tendría una explicación tan evidente. En un caso anterior efectuamos pruebas de Coombs diferenciadas - anti IgG, anti IgM y anti C3 - siendo todas ellas negativas. Puede postularse sin embargo que igual que en la histiocitosis X, es posible que exista un anticuerpo opsonificante de baja concentración pero muy activo, que al unirse a la superficie de las células sanguíneas lleve a su reconocimiento y fagocitosis por los macrófagos ya activados por la infección. Avalan esta hipótesis la demostración de casos de anemia hemolítica inmune con prueba de Coombs negativa³⁷⁻³⁸, y la detección de un aumento de las IgG en la membrana de las plaquetas en casos de septicemias en adultos y en recién nacidos³⁹⁻⁴⁰.

Habríamos establecido así un puente de unión entre la histiocitosis hemofagocítica y la aplasia medular. La hemofagia que encontramos en la médula de nuestros casos de tifoidea nos permite suponer una mayor participación en ella de los macrófagos del bazo y del hígado, aumentados de tamaño y comprometidos en la eliminación del bacilo tífico. Así se puede explicar la pancitopenia del primer caso, ya que no existiría compromiso cuantitativo de la hematopoyesis medular. En el segundo caso en cambio no había visceromegalia importante, predominando una aplasia medular severa. En ambos la situación se corrigió rápidamente con el tratamiento antitífico. No podemos

afirmar que el uso de corticoides (asociado Vincristina en un caso) haya contribuido significativamente a la mejoría hematológica mediante la inactivación de linfocitos y/o macrófagos supresores, o inhibiendo la hemofagia por estabilización de la membrana celular. La misma duda proponen los autores que han revisado el problema de la aplasia medular producida por la mononucleosis infecciosa¹⁶, que es similar a la que se presenta en la tifoidea.

RESUMEN

Se comunican 2 casos de fiebre tifoidea en niños menores de 2 años que presentaron pancitopenia severa asociada a histiocitosis hemofagocítica medular, y seguramente también hepática y esplénica. En uno de ellos se acompañó de aplasia medular grave. Ambas manifestaciones respondieron rápidamente al tratamiento con Cloramfenicol o Cotrimoxazol, asociado a Prednisona. No se puede concluir que la Prednisona haya contribuido significativamente a la mejoría hematológica.

Se discuten los mecanismos patogénicos por los que el bacilo tífico puede producir estas graves complicaciones. Destacamos que en la revisión bibliográfica encontramos sólo una referencia de reticulosis histiocítica medular y ninguna en relación a aplasia medular producidas por la fiebre tifoidea.

Como conclusión final podemos afirmar que en la tifoidea grave complicada de aplasia medular o neutropenia severa no está contraindicado el empleo de Cloramfenicol.

REFERENCIAS

- Meneghello, J.J. y Cols.: Análisis clínico-estadístico de 159 casos de fiebre tifoidea. *Rev. Child. Ped.* 10: 767, 1968.
- Bancalari, A.; Banfi, A.: Fiebre tifoidea: Experiencia en 831 casos Pediátricos. *Rev. Med. Chil.* 106: 609, 1978.
- Espinoza, L.M.N.; Rubio, S.; y Cols.: Fiebre tifoidea complicaciones en 782 niños hospitalizados. *Rev. Chil. Ped.* 52: 113, 1981.
- Hornick, R.B.; y Cols.: Typhoid fever: Pathogenesis and immunologic control. *N. Eng. J. Med.* 283: 686 y 739, 1970.
- Hornick, R.B.; Greisman, S.: On the pathogenesis of typhoid fever. *Arch. Int. Med.* 138: 357, 1978.
- Buthler, F. y Cols.: Typhoid fever. *Arch. Intern. Med.* 138: 407, 1978.
- Foot, S.C.; Hook, E.W.: Salmonella species: Including typhoid fever. En "Principles and practice of infectious diseases" Mandell, G.L. y Cols.; New York, John Wiley and Sons, 1979, Cap. 179, pag. 1730.
- Dan, M.; y Cols.: Typhoid hepatitis with immunoglobulins and complement deposits in bile canaliculi. *Arch. Intern. Med.* 142: 148, 1982.
- Nasrallah, S.M.; Nassoo, V.H.: Enteric fever. *Am. J. Gastroenterol.* 69: 63, 1978.

- Congy, F.; y Cols.: Trombocitopenie au cours de la fièvre typhoïde. *Nouv. Press. Med.* 6: 3551, 1977.
- Wautier, J.L.: Mécanisme de la thrombopénie au cours de la fièvre typhoïde. *Nouv. Press. Med.* 7: 667, 1978.
- Wisnia, S.; Norero, C.; Schilling, E.: Salmonellosis en el lactante. *Rev. Chil. Ped.* 39: 302, 1968.
- Palacios, P.G.; y Cols.: La fiebre tifoidea en el niño menor de dos años. *Bol. Med. Hosp. Inf. Mex.* 38: 473, 1981.
- Resdall, R.J.; y Cols.: Virus-associated hemophagocytic syndrome. A benign histiocyte proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 44: 993, 1979.
- Wilson, E.R.; y Cols.: Fatal Epstein-Barr virus - associated hemophagocytic syndrome. *J. Pediatr.* 98: 260, 1981.
- Lazarus, K.H.; Baehner, R.L.: Aplastic anemia complicating infectious mononucleosis. *Pediatrics* 67: 907, 1981.
- Fernández - Costa, F.; Eintracht, I.: Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet* 2: 204, 1979.
- Weetman, R.M.; Boxer, L.A.: Childhood neutropenia. *Ped. Clin. N.A.* 27: 361, 1980.
- Lipton, J.M.; Nathan, D.G.: Aplastic and hipoplastic anemia. *Ped. Clin. N.A.* 27: 217, 1980.
- Alter, B.P.: Bone-marrow failure in children. *Pediatr. Ann.* 8: 44, 1979.
- Gale, R.P.; Champlin, R.E.; Feig, S.A.; Fetchen, I.H.: (UCLA Conf.) Aplastic Anemia: Biology and treatment. *Ann. Intern. Med.* 95: 477, 1981.
- Camitta, B.M.; y Cols.: Aplastic Anemia: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and prognosis. *N. Eng. J. Med.* 306: 645 y 712, 1982.
- Goopman, J.E.; Golde, D.B.: The histiocytic disorders: A pathophysiologic analysis. *Ann. Intern. Med.* 94: 95, 1981.
- Della Magiara, M.E.; Taboada, H.; Donoso, J.M.: Alteraciones hematológicas en la hepatitis viral. *Congreso Chil. de Ped.* 1981 Stgo.
- Hagler, L.; y Cols.: Aplastic anemia following viral hepatitis. Report of two fatal cases and literature review. *Medicine* 54: 139, 1975.
- Appelbaum, F.R.; Fefer, A.: The pathogenesis of aplastic anemia. *Seminars Hematol.* 18: 241, 1981.
- Bagly, C.E.; y Cols.: Prednisone responsive aplastic anemia: A mechanism of glucocorticoid action. *Blood* 54: 322, 1979.
- Ashard, M.E.; y Cols.: Histiocytosis X: Demonstration of abnormal immunity, T-Cell histamine H₂-receptor deficiency, and successful treatment with thymic extract. *N. Eng. J. Med.* 304: 146, 1981.
- Taboada, H.; y Cols.: Histiocytosis X. *Rev. Chil. Ped.* 46: 239, 1975.
- Editorial: Mycobacterial infection and leucopenia. *Lancet* 2: 184, 1981.
- Babgy, G.C.; Gilbert, D.N.: Suppression of granulopoiesis by T-lymphocytes in two patients with disseminated mycobacterial infection. *Ann. Int. Med.* 94: 478, 1981.
- Bullock W.E.; y Cols.: The evaluation of immunosuppressive cell population in experimental mycobacterial infection. *J. Immunol.* 120: 1709, 1978.
- Gilman, R.H.; y Cols.: Relative efficacy of blood, urine, rectal swab, bone-marrow, and rose-spot cultures for recovery of salmonella typhi in typhoid fever. *Lancet* 1: 1211, 1975.
- Boxer, L.A.; y Cols.: Lactoferrin deficiency associated with altered granulocytic function. *N. Eng. J. Med.* 307: 404, 1982.

- ³⁵ Philip, M.A.; y Cols.: Failure of chronic-granulocytic-leukemia leucocytes to release an inhibitor of granulopoiesis. *Lancet* 1: 866, 1981.
- ³⁶ Stiehm, R.; y Cols.: (UCLA Conference) Interferon: immunobiology and clinical significance, *Ann. Intern. Med.* 96: 80, 1982.
- ³⁷ Hidge, V.M.; y Cols.: Reticulocitopenia and absence of red cell antibodies in immune haemolytic anemia. *Br. Med. J.* 2: 1444, 1977.
- ³⁸ Conley, C.L.; y Cols.: Autoimmune hemolytic anemia with reticulocytopenia and erythroid marrow. *N. Eng. J. Med.* 306: 281, 1982.
- ³⁹ Kelton, J.G.; y Cols.: Elevated platelet associated IgG in the thrombocytopenia of septicemia. *N. Eng. J. Med.* 760, 1979.
- ⁴⁰ Tate, D.; y Cols.: Immune thrombocytopenia in severe neonatal infections. *J. Pediatr.* 98: 449, 1981.