UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

"" LINFOMAS ""

(Incidencia en el Hospital General)

Revisión de casos de los Departamentos de Medicina, Cirugía y Pediatría en el Hospital General

""TRABAJO DE TESIS""

Presentado por el Bachiller

SILVIO MANFREDO DE LEON GALVEZ

Previo a optar el título de

"MEDICO Y CIRUJANO"

ASESOR: Dr. Ignacio Fortuny N.
REVISOR: Dr. Jorge Alvarado M.

Guatemala, Octubre de 1965.

PLAN DE DESARROLLO

1.- INTRODUCCION, ANTECEDENTES Y OBJETIVOS.

2.- MATERIAL Y METODOS.

3.- HISTOLOGIA.

4.- DIAGNOSTICO.

5.- EDAD, SEXO Y RAZA.

6.- CUADRO CLINICO.

7.- CLASIFICACION CLINICA.

8.- EVOLUCION Y PRONOSTICO.

9.- TRATAMIENTO.

10.- DISCUSION.

11.- SUMARIO.

12.- CONCLUSIONES.

13.- BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION

En el grupo de enfermedades neoplásicas que afectan al hombre se encuentra una, caracterizada por neoformación de los órganos linfáticos -reticuloendoteliales, tan universalmente distribuidas en su organismo.

Su evolución es viariable y se manifiestan en, ganglios linfáticos, hígado, bazo, y otros órganos que normalmente poseen tejidos linfo-reticular. El término general para denominarnos es el de " LINFOMAS" distinguiéndose unos de otros por su histología, manifestaciones clínicas, evolución, pronóstico y sensibilidad a medidas terapeúticas.

Las neoplasias las podemos contemplar desde tres puntos de vista - diferentes:

I.- Como un fenómeno biológico, que indica una ruptura del equilibrio en la vida normal del organismo multicelular, que ofrece - grandes oportunidades para estudiar los mecanismos íntimos, de la reproducción de la célula y de las leyes que la rigen, así como otros fenómenos de interés general.

II.- Como un grupo de entidades Clínico-Patológicas, de emfermedades que ocurren al hombre, que requieren atención inmediata y efectiva la cual no siempre es posible.

III.- En todos los casos, como una tragedia humana, de gran trascendencia, no solamente para el individuo sino para la sociedad.

ANTECEDENTES

Estimulado por la frecuencia, que en mi corta experiencia médica hospitalaria observé estas afecciones, decidí investigar la opinión de autores nacionales sobre este problema. Grande fué mi sorpresa después de revisar las diversas fuentes de literatura nacional, al comprobar la ausencia de interés "aparente" en concerniente a estas afecciones, ello constituyó un factor determinante para decidirme a hacer el estudio que hoy me sirve como tésis doctoral.

Todo lo contrario sucede eon la literatura extranjera, en cuyas publicaciones nos darmos cuenta del exhaustivo trabajo realizado en torno a estas afecciones. Citar cada una de ellas, sería un problema complicado, pero si puedo demostrar algunas con la bibliografía que en este trabajo expongo.

Reconozco que los casos recopilados para este estudio, distan mucho de ser el total de linfomas vistos en el Hospital General, sin embargo, me mueve el deseo de inquietar el interés de futuros investigadores nacionales para poder contribuir así, a contestar la incognita sobre la epidemiología de estas afecciones, que aparenta haber "aumentado"en frecuencia durante mis años formativos.

OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo de tésis, será el de divulgar datos clínicos, diagnósticos, semiológicos y evolutivos, de las entidades comprendidas bajo el término de "Linfoma" y como estas se presentan en Guatemala.

En este trabajo no pretenderé cubrir aspectos epidemiológicos, hereditarios ni terapeúticos, creo que al ensayar un estudio clínico de esta naturaleza, justifica mi esfuerzo; espero hacer conciencia de la multiplicidad de sintomas y signos con los cuales se manifiestan los Limfomas.

Haré comparaciones de los resultados nuestros, con estudios llevados a cabo en países de múltiples similaridades con Guatemala; como lo son India[4] y Uganda, Africa[3]. También copararemos datos publicados en otros países con predominio de raza caucásica.

Por último quiero enfatizar, la importancia de unidad de criterios clínico-patológico, tan esenciales en la medicina, para poder tener un denominador común en el análisis terapeútico final.

MATERIAL Y METODOS

Los pacientes estudiados, fueron todos del Hospital General San Juan de Dios, en el período comprendido entre enero de 1956 a julio de 1965. (Cuadro # 1), habiéndose obtenido los datos necesarios de las papeletas clínicas del mismo hospital.

De acuerdo con el índice del archivo médico obtuvimos 55 casos clasificados como Linfomas, de estos fueron excluidos 5 por carecer de datos completos en su ficha, siete fueron eliminados al hacer la revisión histológica encontrándose otras afecciones que no correspondían a nuestro estudio.

En lo concerniente a la Histología, cabe mencionar que todo el material utilizado, fué revisado por el Departamento de PATOLOGIA del Hospital General, ajustándose a la clasificación propuesta en este trabajo de tésis (Cuadro # 2).

El análisis de nuestro estudio fué el de enfocar signos y síntomas correlacionado con el cuadro histopatológico.

Con el propósito de poder comparar nuestros casos con la literatura, se usó la clasificación de presentación común de estas afecciones[6-4-8] así:

1.- GLANDULAR: también llamado noda, o sea invasión de grupos ganglionares superficiales y profundos. Ejemplos: axila, cuello, ingle, mediastino, retroperitoneo.

2.- ESTRAGANGLIONAR: llamada también extranodal, invasión de áreas anatómicas no viscerales. Ejemplo: velo de paladar, órbita-ano, hueso, etc.

3.- VISCERAL: cuando la presentación de enfermedad incluye además vísceras hecas o parenquimatosas. Ejemplo: Hígado, estómago, bazo, tiroides, glándula salival, etc.

Nuestro grado clínico IV incluye las formas viscerales y las formas extraganglionares, que en mi concepto esto es sinónimo, lo mismo sucede con el grado III de enfermedad, al denominarla "diseminada".

Para clasificar este número de casos, se prefirió adoptar la nomenclatura más sencilla como la sugirieron Gall y Mallory[6] así:

A.- ENFERMEDAD DE HODGKIN: definida como neoplasia en la cual célula de Reed-Stenberges identificable.

B.- LINFOSARCOMA: procesos neoplásicos de estructura celular definida, comprendiendo los siguientes tipos:

a.- <u>Reticulosarcoma:</u> En el cual hay un predominio de célula inmadura grande, primitiva, es la célula reticular.

b.- Linfoblástico: predominio de célula grande, de caracteres indistinguibles del linfoblásto.

c.- Linfocitico: predominio de célula pequeña, indistinguible del linfocito de mediano tamaño, pero que no tiende a la formación de pseudo folículo linfoide.

C.- LINFOMA GIGANTE FOLICULAR: donde encontramos células de apariencia inflamatoria, pero formando folículo.

D.- MICOSIS FUNGOIDE: hago mención de ella, por que en mi concepto representa una manifestación atípica de linfoma.

Con el propósito de simplificar nuestra apreciación de la edad, tratándose de un pequeño número de casos, usamos la designación de "edad mediana".

Con excepción de 16 casos que fallecieron en el Hospital General nos fué imposible determinar el estado de salud actual de los pacientes atendidos, por lo cual nos abstendremos de analizar supervivencia.

HISTOLOGIA

Siguiendo la tendencia actual de simplicar la clasificación de los linfomas, nosotros seguiremos la que Gall y Mallory[6] propusieron hace veinte años.

Incluimos nuestros casos, uno que revistió mucha importancia por tratarse de una Micosis Fungoide, pués en mi opinión este cuadro clínico, es una manifestación atípica de linfosarcoma como lo comprobó el curso de la enfermedad de esta paciente, que culminó en una crisis leucémica aguda.

El porcentaje de los Linfomas fué:

HODGKIN: 30.5%, LINFOSARCOMA: 59.5% (Reticulosarcoma 9.5% LINFOBLASTICO: 21.4%, LINFOCITICO: 69.1%).

DIAGNOSTICO

En estas afecciones, el diagnóstico se basa en la historia evolutiva, aparición tumoral inicial, cuadro clínico é incidencia de cada tipo de Linfoma, según la edad, sexo y distribución geográfica. El diagnóstico definitivo es siempre histológico; de material obtenido por biopsia ganglionar o tumoral, también por extirpación quirúrgica de víscera.
La biopsia de médula ósea no es diagnóstica, pero si debe ser efectuada, pués nos dá datos importantes de diseminación del proceso tumoral, lo que indudablemente ayuda más a la conducta terapeútica y de apreciación pronóstica.

EDAD, SEXO Y RAZA

La edad mediana (Cuadro #6) de nuestros pacientes fué de 50 años, la cual se desaompone en las siguientes proporciones según el tipo de tumor así:

ENFERMEDAD DE HODGKIN:	46 años
LINFOSARCOMA RETICULAR:	58 años
LINFOSARCOMA LINFOBLASTICO:	31años
LINFOSARCOMA LINFOCITICO:	45 años

En nuestro grupo predominó el sexo masculino, en la siguiente proporción (Cuadro #5).

MASCULINOS:	36
FEMENINOS:	7

Las estadísticas de la India[4] también corroboran nuestro hallazgo, siendo también nuestra proporción más pronunciada de lo que es, en poblaciones de predominio caucásico.

En la enfermedad de Hodgkin encontramos una desviación de la edad media hacia una década mayor, en este grupo hubo cuatro casos de niños de 2,3,5, años y uno de 15 respectivamente.

El estudio sólo incluyó siete pacientes menores de 15 años.

(Cuadro #6).

En lo que respecta a raza, hubo una distribución similar entre "ladinos e Indigenas" sin embargo, este dato es obtenido de manera "casaual", en nuestro medio, siendo por ello que su significado no puede ser evaluado.

CUADRO CLINICO

SINTOMAS:

En el cuadro número siete, indicamos la frecuencia de presentación de síntomas de enfermedad.

Fué imposible analizar su duración antes de la consulta médica, ya que las papeletas no indicaban con exactitud la cronología de ellas.

Notamos la frecuencia de fiebre, adenopatía y pérdida de peso, las dos primeras son comprensibles dentro del cuadro de iniciación de la enfermedad de Hodgkin y el Linfoma Linfocitico.

Sin embargo, la queja de pérdida de peso parece indicar lo avanzado del proceso y su mayor duración, a pesar de que en estos casos los pacientes notaron la fiebre y adenopatía casi "simultaneamente".

El síntoma "masa tumoral" se refiere a la queja de masas abdominal. Piel, parotida, etc., fuer de los sitios ganglionares periféricos, siendo -- --

frecuente en los linfosarcomas, sobre todo en el tipo reticular y linfoblástico.

Dolor óseo, como queja inicial, se presentó en dos casos de enfermedad de Hodgkin y en dos casos de Linfosarcoma Linfocitico, haciendo notar que los cuatro pacientes tenían una edad por debajo de 35 años.

CLASIFICACION CLINICA

De acuerdo con uno de los objetivos de esta tésis, describiré y compararé las dos clasificaciones clínicas propuestas, para poder concluir en su utilidad en referencias terapeúticas y pronósticas futuras.

En la actualidad[8-10-1] se considera que los Linfomas son enfermedades multicéntricas del tejido linfopoyetico y por lo tanto pueden encontrarse en diferentes estadíos clínicos; según el punto de evaluación natural al momento de su diagnóstico. Si aceptamos este concepto comprendemos el porqué de la variabilidad pronóstica, a la vez comprenderemos la lógica en seleccionar el método terapeútico.

Considero, que la clasificación propuesta por Peters (Cuadro #2) de los estadíos clínicos del grado I al IV es la más sencilla para hacer uso clínico, por el hecho de que es muy topográfica y fácil de recordar. Además separa la enfermedad inicial (grado I y II) de buena sobrevida en curso natural, aún sin tratamiento; de los casos de enfermedad diseminada (grados III-IV) o avanzada con pronóstico reservado.

En los pacientes estudiados (cuadro #8) observamos que la mayoría (grados III 25.5% y IV 58%) representan enfermedad avanzada y solamente en 16.5% de enfermedad temprana.

Las formas ganglionares (nodulares o nodales) predominaron significativamente en nuestros casos, representaddo el 9.3% de ellos (cuadro #9). Los autores Indios[4] dan las cifras de 72.6% y los demás dan 70.0%.

En nuestro estudio, el grupo ganglionar más frecuentemente afectado fué el cervical.

Notandolo en 32 de los pacientes, dando un porcentaje de 74.4 (cuadro #9), los autores Indios dan 70.0% los demás dan un 70% también.

Las dos clases de tumor en los cuales predominó este tipo de diseminación fueron de enfermedad de Hodgkin y Linfosarcoma Linfocitico.

Entre las formas ganglionares profundas, hubo una distribución similar entre las áreas afectadas (ganglios mediastinales intra y retroperitoneales) sin embargo, en nuestra impresión, que la forma retroperitoneal, es mas frecuente en niños y adultos jóvenes y más frecuente también en las formas linfociticas y tipo Hodgkin.

Las formas viscerales, predominaron en los linfosarcomas reticular y linfoblastico.

La esplenomegalia, fué encontrada en porcentaje alto en los casos de Hodgkin y linfosarcoma linfocitico así:

Enfermedad de Hodgkin: 3 casos

Linfosarcoma Linfocitico: 7 casos.

Linfosarcoma Reticular 7 casos

Linfosarcoma Linfoblástico 1 caso

La hepatomegalia también se encontró en la proporción siguiente:

Enfermedad de Hodgkin: 3 casos.

Linfosarcoma Linfoblástico 1 caso.

Linfosarcoma Linfocitico: 1 caso.

Es interesante notar, que los cinco casos que demostraron leucemia linfática aguda terminal, todos con esplenomegalia tres pacientes padecian la forma linfocitica y uno la forma linfoblástica, comprendiendo un 10%, aproximado de los casos estudiados y de acuerdo con el concepto de otros autores [8-12] que refieren de 10 a 15% de terminación leucémica en los casos de Linfoma Linfocítico, linfoblástico y Hodgkin.

No incluimos en nuestra observación la adenopatía inguinal pues con la frecuencia de personas que se dedican a la agricultura y que no usan calzado, encontramos este tipo de adenopatía muy constante, por esta razón considero dificil de evaluarla.

Las formas extraganglionares y vísxcerales [4-8-9] se presentan en una incidencia mayor en los tipos de linfosarcoma reticular y linfoblástico, en menor proporción en la enfermedad de Hodgkin.

Entre las formas extraganglionares y víscerales, que fueron notadas en los casos estudiados, se encuentran: párótida, velo del paladar, piel, pleura, riñon, orbita, amígdala, tésticulo, estómago, pulmón, tiroides, hueso pericardio.

Estos hallazgos comprueban la multicentricidad de este tipo de neoplasia.

EVOLUCION Y PRONOSTICO

Para poder dar una respuesta de valor a esta pregunta, siempre es necesario el cuidadoso interrogatorio del paciente.

En los casos estudiados esta información aunque presente, no fué de valor, ya que es imposible creer que la duración promedio de la enfermedad e iniciación de síntomas a la consulta médica, fuese unicamente de cinco meses, sin embargo eso sucedió en el material estudiado.

Esta impresión es obtenida al notar el porcentaje tan alto de grado clínico III y IV encontrado en nuestro análisis.

TRATAMIENTO

Aunque realmente, este capítulo no constituye el propósito del presente trabajo, haré un comentario que considero adecuado para futuras referencias; es el hecho de que notamos muy esporádico el uso de agentes aitotóxicos, sin embargo, muy frecuente la radioterapia, creo que, después de observar la extensión de la enfermedad, según los datos clínicos enumerados, puede sugerir de acuerdo con otros autores[4-8-9-10-2-5] que la radioterapia está exclusivamente reservada para los tipos clínicos II-I, y como paliación, después de que los recursos quimioterápicos se han agotado en los grupos III-Iv.

DISCUSION

El análisis que presentamos aunque en pequeño número de pacientes, si correlaciona con los conceptos clásicos de la enfermedad.

La incidencia de enfermedad de Hodgkin y linfosarcoma, también correlaciona con la notada por otros autores[4-8-9] y esta probablemente debido al esaaso número de pacientes de edad menor de 35 años, no -

está representado en forma real, sin embargo, el tipo de sus manifestaciones, si está de acuerdo con el concepto clásico de la enfermedad.

La escasez "aparente" de pacientes menores de 15 años, la interpretamos como debida a la mayor virulencia de estas enfermedades en el jóven, haciendo notar que nuestra población primita no llega a consultar al médico. El número reducido de casos analizados, es un factor que contribuye a desvirtuar la verdadera incidencia de linfomas en relación a la edad.

La referencia que inicialmente hicimos a los trabajos Africanos, fué con el propósito de estimular la busqueda del llamado "Tumor de Burkitt" (linfoma Africano) que según la opinión de médicos guatemaltecos interesados en estos problemas, posiblmente exista entre nosotros, pués ellos encuentran a menudo linfomas extraglandulares de cabeza, cuello, que podría representar esta entidad.

Esta anotación la hacemos, por que si así fuera este tipo de linfomas de características espidémicas "Infecciosas" da excelentes y duraderos resultados con terapeútica citotóxica, a pesar de la impresión clínica tan desfavorable que produce.

En lo que a tratamiento se refiere, solo ofreceremos una hipótesis y esla posibilidad de que existan características "biológicas raciales" específicas, que determinan una "variabilidad metabolica" significativa, ya que tenemos algunos de nuestros casos que no respondieron a los efectos quimiotóxicos en la forma esperada.

independiente de dosis y duración de administración, estos tumores no dieron signo de alteración en su crecimiento, en igual forma, no aparecieron los singnos tóxicos esperados. Sin embargo, utilizando drogas ya abandonadas en el arsenal quimioterapeútico moderno, los resultados fueron inesperadamente satisfactorios.

SUMARIO

Presentamos el análisis de cuarenta y tres casos, obtenidos del Hospital General San Juan de Dios, enfocando la importancia de unidad en el criterio histológico y clínico, lo cual nos dá la oportunidad de ofrecer clasificaciones también de tipo clínico é histológico, que por su sencillez permiten universalidad de criterio médico.

Hacemos resaltar a la vez, la importancia de tipos y grados clínicos, por que ellos, están en relación con la terapeútica y pronóstico.

Después del exhaustivo trabajo que constituyó la revisión del material, hacemos la sugerencia, que es nuestro deseo, que este trabajo sirva como una crítica de los materiales hospitalarios defieientes, ya que consideramos la gran importancia que en nuestro medio tiene la investigación clínica pura.

La orientación clínica que deseamos preconizar, utiliza el tipo y el grado clínico. El tipo clínico por su sencillez es fácil de recordar, por cuya razón, ofrece una gran ayuda semiológica, que permite universalidad de criterios al evaluar el estado clínico de los pacientes con linfomas.

La clasificación patológica que ofrecemos, es aceptada por nuestros patológos, quiénes consideran que la sencillez de la misma evita la confusión, proporcionada por previas clasificaciones que trataban de hacer demasiadas subdivisiones. Este detallismo histoligoco, presentado por clasificaciones anteriores conduce a discrepacias Clínico-Patológicas.

El grado clínico es de mucha importancia pués ayuda a complementar la impresión y evaluación que serán la guía terapeútica.

El diagnóstico definitivo de esta enfermedad descanza exclusivamente en la interpretación histológica, contando en nuestro medio hospitalario, con todas las facilidades para llevar a cabo las técnicas clínica-quirúrgicas y poder así, obtener el material histológico.

La raza, debe ser investigada cuidadosamente, pues en nuestro medio, de vital importancia para poder hacer un análisis clínico, que nos conduzca por nuevos derroteros en la investigación de nuestra Patología.

El enfoque de iniciación de síntomas, debe al igual hacerse cuidadosamente, pues es de suma utilidad para cualquier análisis retrospectivo.

En general, podemos decir, que el enfasis que se haga para obtener una buena historia clínica fructificará en la buena calidad de futuros análisis clínicos de nuestra patología nacional.

CUADRO #1

ENERO DE 1956 - JULIO DE 1965

PERIODO	NUMERO DE CASOS
1956- 1959	7
1960- 1962	9
1963- 1965	27
TOTAL:	43

GRADO CLINICO	DEFINICION
I	Invasión de grupos ganglionares superficial, único. Ejemplo: cervical, axilar o inguinal.
II	Invasión de varios grupos: ganglionares superficiales homolaterales.
III	Invasión de varios grupos ganglionares heterolaterales.
IV	Invasión ganglionar superficial o profunda y visceral.

HISTOLOGIA

CUADRO # 3

HODGKIN		12 casos
LINFOSARCOMA		30 casos
Reticular.....	4	
Linfoblástico.....	9	
Linfocitico.....	17	
MICOSIS FUNGOIDE		1 caso
TOTAL:		43 casos

FRECUENCIA HISTOLOGICA

CUADRO # 4

AUTOR	HODGKIN	LINFOSARCOMA	RETICULO-SARCOMA	LINFOMA GIGANTE FOLICULAR
GUATEMALA	30.9	59.6	9.5	0
DESSAI	35.	43.	14.	1
GALL (6)	37.	36.	20.	7
RAPPAPORT	7	52.	9.	0

SEXO

CUADRO # 5

AUTOR	MASCULINO	FEMENINO	NUMERO DE CASOS
GUATEMALA	6	1	42
DESAI	4.5	1	800
GALL Y MALLORY	2.2	1	618
RAPPAPORT	4.6	1	252

EDAD

CUADRO # 6

	HODGKIN	LINFOSARCOMA RETICULAR	LINFOSARCOMA LINFOBLASTICO	LINFOSARCOMA LINFOCITICO
GUATEMALA	46	58	31	45
LITERATURA (9-10)	34	59	49	40

SINTOMAS

CUADRO # 7

	HODGKIN	LINFOSARCOMA			TOTAL
		RETICULAR	LINFOBLASTICO	LINFOCITICO	
FIEBRE	11	4	4	10	29
MALESTAR	5	2	3	8	18
ANOREXIA	L	1	1	1	4
PERDIDA DE PESO	9	0	6	11	16
ADENOPATIA	13	3	5	17	33
TUMOR	2	0	5	17	14

TIPO CLINICO

CUADRO # 8

GRADO	HODGKIN	LINFOSARCOMA			TOTAL
		RETICULAR	LINFOBLASTICO	LINFOCITICO	
I	2	0	0	0	2
II	3	0	0	2	5
III	1	0	2	8	11
IV	7	4	7	7	25

GRADO CLINICO

CUADRO # 9

	HODGKIN	LINFOSARCOMA			TOTAL
		RETICULAR	LINFOBLASTICO	LINFOCITICO	
GANGLIONAR	13	3	7	17	40
Cervical	11	3	4	14	32
Axilar	1	2	0	8	13
Mediastinal	3	0	0	4	7
Peritoneal	1	0	2	7	10
Retroperitoneal	4	0	3	2	9
Extraganglionar	1	0	1	1	3
VISCERAL	7	4	7	7	25

BIBLIOGRAFIA

1.- Ankerman y del Regato, Cáncer. 3a.ed. St.Louis. 1962 pp.70-75.

2.- Brunning R., Fortuny I.E., Foley J.F. Co-existence of Kaposi's sarcoma and Hodgkin disease. Arch.Int.Med. 16:36-39. March 1964.

3.- Burkitt, Denis, Hutt M.S.R. Wrigth D.H. The African Lymphoma Cancer. 4(18): 30-50. 1965.

4.- Desai O.V. Meher-Homji D.R. Raymaste J.C. Malignant Lymphoma a clinical study of 800 Indian patients. Cancer. 18 (I): 25-34. 1965.

5.- Foley J.F. Fortuny I.E. Kennedy B.J. The use of Cyclophosphamide in the tratament of malignant tumors. Arch.Int.Med. 15: 105-110. Nov. 1963.

6.- Gall E.A. and Mallory T.B. Malignant Lymphoma. Clinico-Patological survey of 618 cases. Am. J. Path. 18:318-429. 1942.

7.- Peters M.V. Middlemiss K.C. Am J. Roentgeno. 79: 114-121. 1958.

8.- Rappaport H.Winter W.J. Lymphoma, survey of 253 cases. Cancer 9:792-821. 1965.

9.- Rosemberg S.A. Diamond H.D. Dargeon H.W. and Craver L.F. Lymphosarcoma. review of 1.269 cases. Medicine. 40 (I): 131-84. 1961.

10.- Shimkin M.B. Hodgkin disease and Lymphosarcoma Blood. 10:12-14. 1955.

11.- Sugarbaker E.D. Craver L.P. Lymphosarcoma. study of 196 cases with biopsy. J.A.M.A. 115:17-25. 1940.

12.- Wintrobe M.Clinical Hematology. 5a. ed. Phla. Lea-Fibiger. 1961 pp.78-90.

13.- Guatemala. Hospital General. Archives del Hospital; Enero de 1956 a Julio 1965.

Vo.Bo. Ruth R. de Amaya Oct. 27/1965

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS - BIBLIOTECA - GUATEMALA