

ASPECTOS HISTOPATOLOGICOS E HISTO-QUIMICOS DE LA ONCOCERCOSIS

Dr. Oscar Reyes *
Dr. Armando Rivas **
Dr. Luis González G. ***

INTRODUCCION

Con motivo del estudio de biopsias enviadas a la Sección de histopatología de la División de Dermatología Sanitaria por el Servicio de Oncocercosis, nos hemos interesado en hacer esta publicación sobre las alteraciones histopatológicas y detalles histoquímicos encontrados en el material examinado.

RESUMEN BIBLIOGRAFICO

De la revisión de la literatura a nuestro alcance hemos podido recopilar los siguientes datos: Strong, Sandground, Bequaert, Ochoa ¹, señalan que en el centro de los nódulos oncocercósicos se encuentran secciones de los parásitos adultos usualmente embebidos en el estroma del tejido conectivo; presencia de polimorfonucleares, células redondas, ocasionalmente plasmocitos y eosinófilos. Fuera de esas áreas, el tumor está compuesto por tejido conectivo fibroso.

Señalan que Hoepli encontró en un tumor numerosas células gigantes y en varios lugares una imagen microscópica que recordaba al sarcoma de células gigantes. Shafi encontró que las paredes de los túneles y el estroma entre ellos era casi exclusivamente formado por células endotelioideas o de tejido fibroso inmaduro.

El cree que el tejido reacciona contra la concentración de toxinas y que el tejido se hace con el tiempo fibrocelular y, por último, tejido fibroso adulto. Puig Solanes, Vargas, Mazzetti, Guevara Rojas, Riveroll Noble ², refieren que los nódulos constituyen la reacción a los parásitos

* Médico del Servicio Central de Dermatología Sanitaria, Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, Caracas-Venezuela.

** Director y Oftalmólogo de la Campaña contra la Oncocercosis.

*** Médico Epidemiólogo del Servicio de Oncocercosis de Oriente.

adultos y se presentan como masas fibrosas que albergan habitualmente una o varias filarias, vivas o muertas. En ocasiones se observan en ellos parásitos en proceso de desintegración; pueden contener también líquido fibrinoso o purulento y abundantes microfilarias. La acción del parásito puede provocar en el centro del nódulo la formación de tejido granuloso que carece, sin embargo, de la rica vascularización que caracteriza al granuloma verdadero. En este tejido hay pequeñas células redondas, plasma-zellen y eosinófilos, mezclados con leucocitos polimorfonucleares y fagocitos endoteliales; es posible encontrar células gigantes.

En los nódulos antiguos y voluminosos, las capas superficiales están formadas por abundantes fibras colágenas, y de acuerdo con los estudios de Martínez Báez, por tejidos fibroso y escleroso. Víctor M. Calderón ³ refiere que en los cortes microscópicos del oncocercoma pueden apreciarse muy bien una zona periférica formada por fibras duras y muy alargadas y otra central en la que se aprecian las secciones de los gusanos; las hembras prácticamente repletas de embriones. En la etapa de la migración de los embriones el examen histológico de la piel demuestra edema de la dermis, principio de infiltración perilinfática y vascular, y dilatación y éstasis de los capilares; la esclerosis y fibrosis aparecen en lesiones tardías; las pequeñas hemorragias en la piel ayudan a formar focos hiperpigmentados que llaman "mal morado", se vio en la biopsia que todos los focos de la piel tenían innumerables embriones de oncocerca. L. Potenza, Reinaldo Febres Cordero y Pablo J. Anduze ⁴, señalan que a los nódulos se les ha dado el nombre de "quistes", "oncocercomas" y "tumores". Histológicamente son granulomas formados por cuerpo extraño rodeado por una cápsula de tejido conjuntivo. En el centro se ven los parásitos, unos intactos, otros aparentemente degenerados.

Intimamente hay una reacción celular formada por histiocitos, linfocitos, macrófagos y fibroblastos, mas raramente eosinófilos; en algunos nódulos los parásitos están dentro de un absceso. En otros se pueden observar numerosas células gigantes alrededor de parásitos aparentemente intactos o fagocitando restos de éstos. Solamente en dos casos observaron microfilarias entre las células inflamatorias. En piel suprayacente al nódulo no vieron microfilarias.

Manuel Martínez Báez ⁵ estudia biopsias de piel tomadas de pacientes oncocercosos en sitios donde se comprobó positividad a las microfilarias, verificando, además de coloración por hematoxilina-eosina, coloraciones de hematoxilina fosfotúngstica de Mallory, Van Gieson, Masson y Del Río Ortega. En la epidermis no encuentra cambios de importancia. En dermis consigue dilatación de los capilares e hinchazón de las células endoteliales e infiltrado por linfocitos e histiocitos a su alrededor; además pueden presentarse plasmocitos y escasos eosinófilos;

linfáticos están constantemente dilatados. A veces se encuentran cromatóforos, infiltración periglandular y elastosis. Además se encuentran microfilarias en la piel aparentemente sana del enfermo y con más razón en las áreas con dermatitis, se hallan en cualquiera de las zonas de la dermis y aún entre los tabiques del pánículo adiposo.

En la piel con dermatitis los cambios vasculares son más aparentes y el número de microfilarias es mayor. En la etapa de dermatitis subaguda el infiltrado perivasculare es menos intenso, hay evidente fibrosis, el colágeno se concentra en forma concéntrica alrededor de los vasos. Las microfilarias de los nódulos tienen las mismas características de las del resto de la piel.

Refiere el autor que las microfilarias no están adheridas a ningún infiltrado, presentándose aisladas entre o separando los haces colágenos. Manuel Martínez Báez ⁶ en estudio sobre 279 biopsias de nódulos, constata alteraciones morfológicas en pacientes tratados, citoplasma más homogéneo y acidófilico de los óvulos, además picnosis carioerrexis o ausencia del material nuclear.

El Dr. Ignacio González Guzmán ⁷ estudia la histología de nódulos oncocercosos por las técnicas de la hematoxilina, la eritrocina naranja, impregnación argéntica, etc., concluyendo en los siguientes tipos histológicos: oncocercoma fibroso, tejido conjuntivo fibroso rodeando los parásitos. Oncocercoma tipo poliblastico, la pared del túnel formado por histiocitos de grueso núcleo vesicular, finamente estructurado y conteniendo gruesos corpúsculos nucleares; además hay linfocitos, plasmocitos y a veces numerosos polinucleares.

Oncocercoma inflamatorio, en el cual hay predominio de polinucleares neutrófilos, dando la impresión de microabscesos. Oncocercoma simplástico, donde la característica principal es la abundancia de células gigantes.

Refiere el Dr. Guzmán González que el Dr. Jesús Arroyo, después de haber hecho un estudio sistemático de numerosas preparaciones de piel, llegó a las siguientes conclusiones : En la piel hay una reacción inflamatoria inespecífica más frecuentemente alrededor de los vasos, a veces hay engrosamiento de los haces colágenos y esclerosis, disminuyendo en estos casos los fenómenos inflamatorios. Los fenómenos tróficos y de pigmentación observados en la piel de los oncocercosos no se deben exclusivamente a la presencia de las microfilarias, que invaden periódicamente la dermis, pues como se verá el proceso de panarteritis y de neuritis aguda que se observa en la dermis, así como la infiltración de pigmento advertida sobre las papilas y diseminada en la capa de Malpighi, nos explican, cumplidamente, el por qué del aspecto atrófico y de la pigmentación especial que se observa en la piel de los oncocercosos crónicos.

El autor cree que las toxinas son capaces de ocasionar la reacción inflamatoria de los vasos y los nervios.

Roberto Nettel F. ⁸, dice que en los cortes histológicos positivos pueden encontrarse una o numerosas microfilarias, notándose que se encuentran en mayor número en el corion; se pueden también encontrar en el tejido celular sub-cutáneo; podrá verse en algunos cortes que las microfilarias habían atravesado la capa espinosa encontrándose en parte o totalmente en la granulosa.

Agustín Chévez y Leonor Peralta⁹, en el trabajo titulado Contribución a la Histopatología de la Oncocercosis, describen ampliamente las lesiones histológicas de la oncocercosis, refieren que los oncocercomas están formados por tres partes principales: 1) zona periférica, limitante con los tejidos sanos, con carácter de cápsula de naturaleza fibrosa y relativamente pobre en células, pero rica en bandas colágenas ; 2) una porción media, de naturaleza fibrocelular, con aspecto de tejido de granulación y con numerosos vasos sanguíneos de tipo capilar; 3) zona central caracterizada por la presencia del parásito adulto y por infiltración celular inflamatoria de tipo reacción a cuerpo extraño.

En los nódulos antiguos la fibrosis puede ocasionar obstrucción vascular. Con frecuencia los parásitos están rodeados por macrófagos, células epitelioides y células gigantes multinucleares; otras veces existe reacción fibrocelular en torno al parásito y, finalmente, el gusano puede estar comprendido en microabsceso. En ninguna de las lesiones observaron estructura tuberculoide. Cuando el parásito es hembra y está fecundada, puede verse en su interior, en los tubos uterinos, huevecillos, embriones y aun microfilarias. También con técnica de impregnación argéntica, se descubren finas granulaciones, intensamente argentófilas, en células dispuestas por debajo de la cutícula, y algunas veces, hacia el centro del gusano.

Estas granulaciones, sin saber qué representan, pueden utilizarse para reconocer los tejidos del gusano cuando éste se encuentra en necrobiosis y desintegración. Durante las alteraciones necróticas, la técnica del Sudán IV muestra abundante grasa, tanto libre como dentro de los macrófagos y células gigantes. Esta necrosis grasa se acompaña de depósitos de cristales de colesterol insoluble en los tejidos, que provocan reacción a cuerpo extraño, aumentando así la intensidad del proceso inflamatorio. Sin embargo, la grasa puede estar también presente en los oncocercomas jóvenes con parásitos vivos. Las microfilarias pueden ser observadas en la capa media granulomatosa del oncocercoma; pueden verse entre las bandas de tejido conectivo, aparentemente sin relación con las células y sin reacción tisular de ningún tipo, ni necrótica ni inflamatoria. En otros sitios la microfilaria produce cambio basófilo de la substancia colágena, o se ven rodeadas de material fibrinoide.

Finalmente pueden verse a las microfilarias rodeadas de halos de liquefacción de las fibras colágenas; estas zonas de liquefacción pueden ser tubulares, adaptadas más o menos a la forma de la microfilaria. Esta liquefacción se observa cuando las microfilarias están vivas, mientras que los cambios basófilos, la necrosis y el material fibrinoide se observan cuando las microfilarias están muertas. Los autores señalan como hecho importante no haber observado imágenes de fagocitosis de las microfilarias por parte de las células, ni siquiera tratándose de células gigantes multinucleadas. En relación a las lesiones cutáneas, señalan que al comienzo hay una imagen de dermatitis subaguda con incontinencia pigmentaria, edema e infiltrados dérmicos.

Las microfilarias son fácilmente visibles en las papilas dérmicas, en la vecindad de la epidermis y en la proximidad de los vasos capilares. En estos capilares se observan vasodilatación, tumefacción y congestión del endotelio y en algunos casos necrosis de la pared, de aspecto fibrinoide.

En el infiltrado dérmico es notable la presencia de leucocitos eosinófilos. En las lesiones tardías, los cambios son similares, pero se acentúan la atrofia con hiperqueratosis y la discromia, en la dermis predomina la esclerosis y se observa fragmentación y dispersión del armazón elástico. También en esta etapa se observan microfilarias. Señalan los autores que en algunos casos han observado microfilarias dentro de los vasos capilares sanguíneos de situación papilar, así como en la vecindad y en el seno de los vasos linfáticos también dérmicos. Discuten los autores sobre la acción "tóxica" de sustancias elaboradas por los parásitos, señalando que han podido aislar una sustancia de naturaleza enzimática elaborada por las microfilarias y con definitiva actividad proteolítica.

En las conclusiones dicen los autores que el papel de cuerpo extraño que la filaria puede desempeñar en los tejidos es insuficiente para explicar el mecanismo de producción de las lesiones. La acción flogógena que las filarias y microfilarias desarrollan en los tejidos se realiza a expensas de sustancias difusibles, elaboradas por los parásitos. Un tipo de sustancia destruye la colágena y otro estimula la fibrogénesis.

Del primer grupo se ha identificado una enzima microfilarica de acción proteolítica licuante del plasma y de la sustancia colágena.

G. S. Browne¹⁰ describe tres casos de papilomas desarrollados en piel de pacientes oncocercosos con presencia de microfilarias y opina que la liquenificación, xeroderma e irritación de la piel, son factores predisponentes a la producción de las lesiones. El autor cita que la degeneración maligna secundaria de los nódulos oncocercosos no ha sido

reportada (Goldman, 1944), sin embargo, como fue observado por Hoeffli (ya citado), la imagen microscópica puede a veces recordar un sarcoma de células gigantes.

M. S. Israel ¹¹, en un estudio sobre 70 nódulos oncocercosos, señala que la cutícula del parásito y la capa externa del saco genital se tiñen de rojo con la tinción de Van Gieson, indicando una naturaleza colagenosa.

Ni tejido elástico ni reticulina están presentes en el gusano. La capa muscular y la capa interna del saco genital contienen mucho glicógeno. Sin embargo, después de la digestión diastásica, el tejido es aún PAS positivo. Las coloraciones de Alcian Blue, azul de toluidina y mucicarmín, son negativas. La grasa neutra puede demostrarse en gusanos degenerados, y el Sudan Black B es positivo, indicando que algo del material PAS positivo puede ser de naturaleza glicolípida o fosfolípida.

De especial interés es el intestino delgado, el cual es separado por hierro libre que se tiñe por el Azul de Prusia. La indicación más probable de daño o muerte del parásito es la aparición de gusanos degenerados sin embriones.

La reacción inflamatoria alrededor de los parásitos es diversa y no específica. Alrededor de los segmentos bien preservados, el tejido celular fibroso contiene únicamente moderado número de linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y polimorfonucleares.

Muy frecuente es la infiltración purulenta alrededor de los parásitos desintegrados. La investigación bacteriológica en estos casos es siempre negativa. El acúmulo de eosinófilos es caprichoso en distribución y es raramente un hecho predominante.

Uno de los más prominentes hechos en muchos nódulos es la acumulación de gran número de macrófagos; algunos tienen protoplasma eosinofílico y otros son francamente espumosos. Se pueden ver algunas pocas células gigantes de Touton; puede haber células gigantes rodeando depósitos de colesterol, a estos depósitos de grasa se debe el color ocre de algunos nódulos.

Células gigantes de cuerpo extraño y granuloma gigante-celular no son infrecuentes. Hierro es encontrado comúnmente en macrófagos y también en el tejido conectivo.

El autor señala en las conclusiones que los nódulos se forman como una respuesta a los productos de autólisis de los gusanos y que el nódulo es así, simplemente, un testimonio o prueba a la presencia de gusanos adultos degenerados y no una parte esencial de la enfermedad.

MATERIAL Y ESTUDIO HISTOPATOLOGICO

Veinte y dos nódulos retirados de pacientes con Oncocercosis, la mayoría de ellos extraídos del cuero cabelludo y de las regiones ilíacas fueron fijados en formol al 10 por ciento y sometidos a cortes en parafina con posterior coloración con hematoxilina-eosina.

RESULTADOS

La mayoría de las lesiones presentan una arquitectura que puede resumirse en la forma siguiente: a) una zona fibrosa, donde puede apreciarse espesamiento del conjuntivo con algunas células inflamatorias; b) una zona de infiltrado o infiltración celular de variable intensidad, y c) los cortes de los parásitos adultos.

La infiltración celular es, por lo general, polimorfa, y en ellas podemos distinguir linfocitos, histiocitos, algunos de ellos con vacuolización de variable intensidad (foto 1) y donde puede constatarse la presencia de lípidos si cortes congelados son sometidos a coloración con Sudán IV; plasmocitos, habitualmente escasos eosinófilos y polinucleares neutrófilos, los cuales pueden ser tan abundantes que forman un verdadero absceso donde queda incluido el parásito adulto.

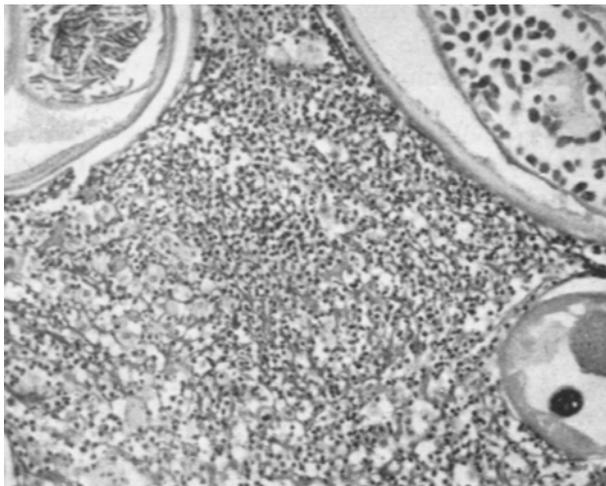


Foto N° 1.-Un denso y difuso infiltrado polimorfo rodea a los parásitos adultos, observándose numerosas células con vacuolización de grado variable.

Igualmente se observan con frecuencia células gigantes de tipo Langhans y/o de tipo cuerpo extraño (foto 2); aunque algunos elementos pueden identificarse como células epitelioides, nunca pudimos observar estructura tuberculoide. La presencia de pigmento ocurre dentro y fuera de las células y estos depósitos resultan positivos a la coloración de Perl, indicando que se trata de hemosiderina.

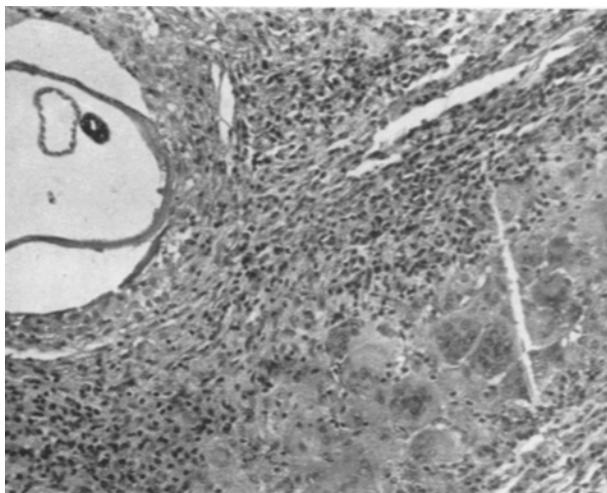


Foto N° 2.- La reacción gíganto-citaria es frecuente en el infiltrado, pudiéndose observar células de tipo Langhans y de tipo cuerpo extraño.

También es posible encontrar depósitos de calcio especialmente en los nódulos viejos, tratados o no, lo cual puede visualizarse mejor con la coloración de Von Kosa.

En escaso número de nódulos pudimos observar espacios claros alargados, como agujas, que en cortes de congelación correspondían a depósitos colesterínicos, birresfringentes a la luz polarizada. En uno de los casos estudiados se observó estructuras granulares ácido-alcohol resistentes (coloración de Faraco) dentro de células vacuoladas.

La reacción vascular es muy variable, pudiéndose observar vasodilatación e hiperhemia importantes o solamente cambios propios de cualquier proceso inflamatorio.

En uno de los casos numerosas microfilarias pudieron ser identificadas en las zonas de infiltración celular.

Los cortes de los parásitos adultos muestran una doble cutícula: la externa gruesa y la interna fina; hacia el interior se observa una sus-

tancia pseudo membranosa y después la cavidad celómica (fotos 3 y 4) del parásito, donde puede distinguirse en la mayoría de los cortes dos cavidades uterinas llenas de microfilarias (foto 5), entre las cuales se puede distinguir unas estructuras filamentosas que forman como una malla o red alrededor de ellas: la cavidad intestinal, cortada transversalmente, presenta una gruesa y densa membrana que toma la hemato-

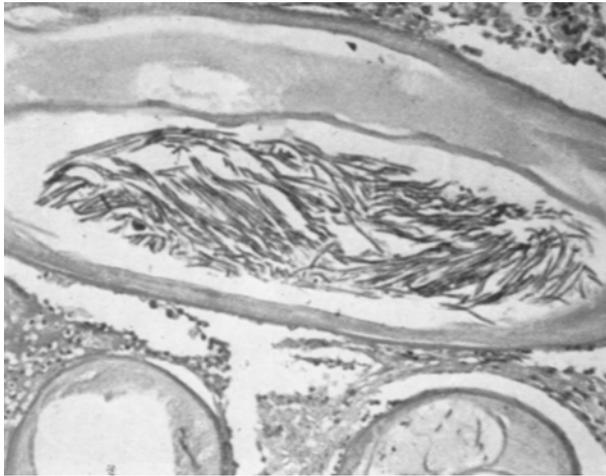


Foto N° 3.- Parásitos adultos con la cutícula, el celoma, membrana adyacente a la cutícula y cavidad uterina llena de numerosas microfilarias.

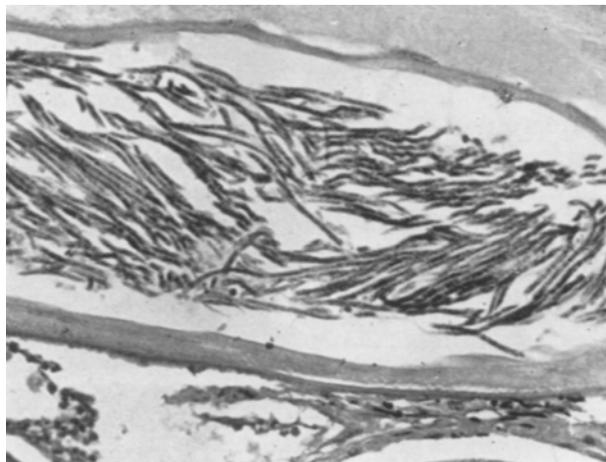


Foto N° 4.-Imagen similar a la anterior con mayor aumento.

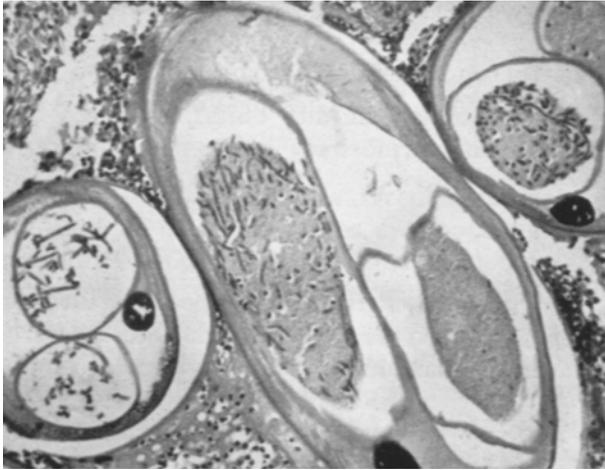


Foto N° 5.-Cortes de parásitos adultos con microfilarias en el interior de los úteros.

xilina y una luz de contornos ondulados (foto 6). Los parásitos pueden presentarse cortados transversal, longitudinal o tangencialmente, de acuerdo a las incidencias de orientación del corte y los órganos internos pueden multiplicarse en el mismo parásito debido a las incurvaciones numerosas que ellos habitualmente presentan.

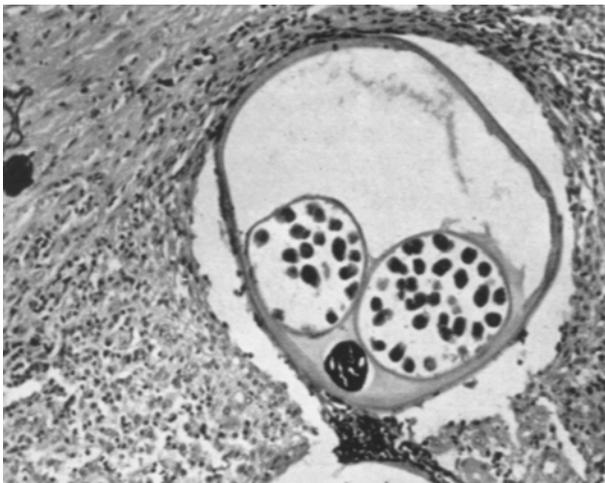


Foto N° 6.-Corte transversal con microfilarias endouterinas y estructura redondeada oscura, con luz irregular, que corresponde al tubo intestinal. Nótese parte de la cápsula fibrosa que rodea al parásito y al infiltrado celular.

ESTUDIO HISTO-QUIMICO

Doce nódulos fueron sometidos a coloraciones con Alcian blue, Rojo Congo, Perl, Faraco, PAS, Van Gieson, Von Fosa, Azul de toluidina, Sudán IV y Giemsa.

RESULTADOS

Alcian blue: (para identificar muco-polisacáridos ácidos). Débilmente positiva en el cuerpo de las microfilarias. Positiva en sustancia filamentosa adyacente a las mismas. Positiva en el contenido del tubo intestinal.

Rojo Congo: (para identificar sustancia amiloide). Aparentemente positiva, con intensidad variable, en la zona pseudo-membranosa de la cara interna de la cutícula.

Perl: (para identificar hemosiderina). Fuertemente positiva en el contenido intestinal.

Faraco: (para identificar ácido-alcohol resistencia). Positiva en contenido intestinal.

PAS: (para identificar muco-polisacárido neutro y glucógeno). Variablemente positiva en material adyacente a la cara interna de la cutícula. Positiva en la membrana uterina. Débilmente positiva en el contenido intestinal.

Van Gieson: Positiva en la cutícula.

Von Kosa: Negativa.

Azul de toluidina: Negativa.

Sudán IV: Negativa.

Giemsa: Aparentemente es la tinción de elección para estudiar la morfología de las microfilarias.

RESUMEN Y COMENTARIOS

La presencia de los parásitos adultos *Oncocerca volvulus* en la piel humana, provoca una reacción inflamatoria que, de acuerdo a nuestro estudio y a la mayoría de los autores consultados, es de naturaleza polimorfa, si bien algunos han observado predominio de determinado tipo

de célula y/o algunas modificaciones celulares que pueden resaltar en algún caso.

Tanto esta reacción inflamatoria como los parásitos están bastante bien delimitados por un tejido conjuntivo con variable fibrosis que puede ser considerado como una verdadera cápsula.

El infiltrado polimorfo es lo más frecuentemente encontrado, siendo común el hallazgo de células gigantes de tipo Langhans y/o de cuerpo extraño y más aún el hallazgo de células vacuoladas. En uno de los casos encontramos partículas granulares ácido-alcohol resistentes que no parecían bacilos; el material provenía de un paciente en el cual, aparentemente, no había sospechas de una infección por micobacterias. Creemos importante señalar que en la estructura membranosa interna a la cutícula del parásito se encontró una sustancia homogénea que toma el colorante Rojo Congo con intensidad variable, siendo, presumiblemente, sustancia amiloide. Asimismo, la coloración de Alcian blue fue positiva en partículas de las microfilarias y en unas estructuras filamentosas que dentro de las cavidades uterinas parecen adherirse o estar adyacentes a las microfilarias.

La tinción con PAS fue positiva en algunas zonas de la membrana interna a la cutícula y además también positiva en la membrana uterina; como señalamos en la literatura consultada, M. S. Israel- refiere que esta estructura persiste PAS positiva después de la digestión con la diastasa, lo cual hace pensar que se trata de polisacárido neutro.

SUMMARY AND COMMENTS

The presence of adult *Onchocerca volvulus* parasites in the human skin provokes an inflammatory reaction of a polymorphous character although, in some cases, a predominance of certain types of cells and cellular changes have been observed.

The inflammatory reaction, as well as the parasites, is surrounded by connective tissue with a variable degree of fibrosis which may be considered as a true capsule.

The most frequent finding is a polymorphous infiltrate with Langhans and/or foreign body-type giant cells and also vacuolated cells. In one case acid-fast granular particles were found which did not seem to be of bacillar nature; the material came from a patient unsuspected of mycobacterial infection.

In the internal membranous structure of the cuticle of the parasite an homogenous substance was found which took the Congo red dye with variable intensity ; this substance is probably of amyloid nature.

The Alcian blue staining was positive on particles from the microfilariae and in certain thread-like structures that seem to adhere to the microfilariae within the uterine cavity.

The PAS stain was positive in some areas of this same membrane and also in the uterine membrane. M. S. Israel ¹¹ reports that this structure persists as PAS-positive after digestion by diastase suggesting it is constituted by a neutral polysaccharid.

RESUME ET COMMENTAIRES

La presence du parasite adulte *Onchocerca volvulus* dans la peau humaine provoque une réaction inflammatoire polymorphe; il-y-a des auteurs, pourtant, qui ont observé la predominance d'un certain type de cellule ou d'un certain type d'alteration cellulaire. Cette réaction inflammatoire, et les parasites aussi, sont bien delimités par un tissu conjonctif avec fibrosité variable qui peut être consideré comme une vraie capsule.

On trouve tres fréquemment l'infiltrat polymorphe et des cellules géantes du type Langhans ou du type á corps étranger et aussi des cellules vacuolées. Dans un cas nous avons trouvé des particules granulaires acide-alcool-resistantes qui ne paraissent pas être bacilles; ce matériel provenait d'un malade sans soupçon d'infection mycobacterienne.

Nous signalons dans la membrane située á l'interieur de la cuticule du parasite la presence d'une substance homogéne qui prends le rouge Congo avec intensité variable et qui est constituée, vraisemblablement, par substance amyloide. La coloration par le bleu Alcian fut positive dans des particules des microfilaires et dans certaines structures filamenteuses qui semblent s'adhérer aux microfilaires dans l'intérieur des cavités uterines des parasites.

Certaines zones de la membrane située á l'interieur de la cuticule des parasites et la membrane uterine elle-méme furent PAS-positives. M. S. Israel ¹¹ considere que cette structure persiste PAS-positive après la digestion par l'amylase, ce que nous fait croire á sa nature polysacharine neutre.

BIBLIOGRAFIA

1. Strong - Sandground - Bequaert - Ochoa. Onchocerciasis. Harvard. University Press, 1934.
2. Puig Solanes, Vargas, Mazzotti, Guevara Rojas, Riveroll Noble. Oncocercosis. Universidad Nacional de México y la Dirección de Cooperación Interamericana de Salud Pública. La Prensa Médica Mexicana, México, 1948.
3. Oncocercosis (Enfermedad de Robles). Universidad de San Carlos. Homenaje al III Congreso Panamericano de Oftalmología. La Habana, enero de 1948. Guatemala C. A. 1947.
4. Potenza, L.; Febres Cordero, Reinaldo, y Anduze, Pablo J. Nuevo foco endémico de Oncocercosis humana en el mundo (Venezuela). Boletín Médico 1: 263-285, 1949. Departamento Médico Creole Petroleum Corporation. Caracas, Venezuela.
5. Martínez Báez, Manuel. Histopatología de la Oncocercosis Cutánea en México. Rev. Inst. Salubr. Enferm. Trop. (Mex.), Vol. 20, N° 4 (Diciembre, 1960).
6. Martínez Báez, Manuel. Consideraciones sobre el examen de los nódulos oncocercosos en la investigación de la acción macrofilaricida de algunas drogas. Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales. Tomo X, N° 1, marzo de 1949. México, D. F.
7. Estudios histopatológicos y nucleolares sobre los tejidos onchocercosos. Revista Mexicana de Biología. Tomo IV, N° 2. México D. F. 1934.
8. Nettel, Roberto y Huixtla, F., Chis. Onchocercosis. Biopsia y su interpretación clínica. México. Medicina, Revista Mexicana, Tomo XXIV, Año XIV, Núm. 463, Julio 10, 1944.
9. Chévez, Agustín, Biol. y Peralta, Leonor. Contribución a la Histopatología de la Oncocercosis. Salud Publ. Mex. Epoca V. IV Núm. 6, Noviembre-Diciembre 1962.
10. Browne, S. G. Neoplasms of the skin associated with onchodermatitis. Baptist Mission Hospital, ya kusu Belgian Congo. Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, vol. 53, N° 6, Noviembre 1959.
11. Israel, M. S. The nodule in onchocerciasis. The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, vol. 53, N° 2, march, 1959.