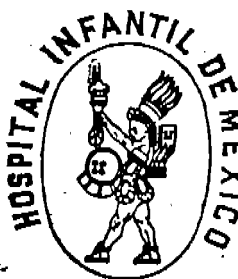


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO



ANEMIA APLASTICA
Y VARICELA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA
PRESENTA EL:

Dr. José Antonio Alejandro Bárcenas



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: JOSE ANTONIO

ALEJANDRE BARCEÑAS

FECHA: 27-06-08

FIRMA: [Handwritten Signature]

INDICE

- I.- INTRODUCCION
- II.- MATERIAL Y METODOS
- III.- RESULTADOS
- IV.- DISCUSION
- V.- CONCLUSIONES
- VI.- BIBLIOGRAFIA

AMERICA AMERICANA Y MODERNIDAD
DEDICATORIA

INDEPENDIENTE

La América Argentina de destino extranjero

A MARIA SACRAMENTO

que al mismo tiempo es la Argentina o la Argentina de la América

A SILVIA

AL MAESTRO DR. SAMUEL DORANTES MESA.

DIRECTOR DE TESIS:
DR. SAMUEL DORANTES MESA.

ANEMIA APLÁSTICA Y VARICELA .-

I.- INTRODUCCION .-

La Anemia Aplástica se define estrictamente como una deficiencia adquirida o hereditaria de la médula ósea, en sus tres series; eritrocítica, granulocítica y megacariocítica(1). Estudios de clonación in vivo e in vitro de células pluripotenciales y precursores hematopoyéticos "comisionados", han proporcionado datos que permiten conocer mejor la fisiopatología de la Anemia Aplástica, de tal manera que, actualmente la diferenciación hematopoyética, se propone de la siguiente manera;

La célula tronco pluripotencial hematopoyética es la precursora y su descendencia puede poblar completamente la médula ósea con células eritroides nucleadas y precursores plaquetarios, así como precursores granulocíticos. Los descendientes inmediatos son los progenitores "comisionados" de linfocitos (CFU-L) y -

el precursor tripotencial (CFU-S) del cual eventualmente se derivarán los eritrocitos, granulocitos y precursores plaquetarios. Las células CFU-S tienen potencial para originar los tres precursores "comisionados", cada uno de los cuales posee un programa biológico individual de diferenciación y replicación que a su vez dan origen a los precursores reconocidos de eritrocitos, granulocitos y megacariocitos, denominados; BFU-E, CFU-C y CFU-M, respectivamente.

Estos se encuentran en pequeño número en la médula ósea desconociéndose hasta el momento su morfología precisa, pero dando la apariencia de ser células mononucleadas semejantes a los linfocitos(2). Por tanto, los precursores medulares identificables que pudiesen servir para el diagnóstico en el laboratorio de investigación, lamentablemente se encuentran a menudo anormales o ausentes, como resultado de una lesión más primitiva en una célula que hasta el momento carece de características morfológicas definidas; -

de tal manera que esto resulta un desafío diagnóstico para el hematólogo. Además de los componentes celulares del sistema hematopoyético, otras células e influencias humorales pueden alterar el curso de la diferenciación hematopoyética(3) tales como la eritropoyetina, el estimulador de la actividad colonizante, la trombopoyetina y posiblemente la linfopoyetina. Además, varios procesos probablemente suceden bajo la influencia de los productos elaborados por los linfocitos T, derivados del Timo, si bien, algunas de estas sustancias promotoras pueden ser secretadas localmente por células estromales en la médula ósea, lo cual condicionaría el microambiente para el desarrollo de las células hematopoyéticas precursoras(4).

Existen evidencias de mecanismos inmunológicos condicionantes de anemia aplásica, siendo la enfermedad más dramática por deficiencias en las células tronco pluripotenciales.

En su etiopatogenia se proponen mecanismos

tales como; A) Número disminuido de las células tronco. B) Bloqueo y de-
en la diferenciación de las células tronco. C) Deficiencia de ce-
lulas apoyadoras, y; D) Inhibición de factores humorales o en el
microambiente de médula ósea.

Estas observaciones se fundamentan en el hecho de que virtualmente
todos los pacientes con Anemia Aplástica que fueron transplantados
con médula ósea proveniente de gemelos idénticos, curaron de su en-
fermedad sin necesitar otras medidas terapéuticas. Otros más se re-
cuperaron después de recibir quimioterapia o globulina antilinfocita
ría, lo cual es sugestivo de ataque inmunológico o celular en contra
de las células precursoras de la médula ósea. En cambio, otros casos
de Anemia Aplástica, probablemente representan una deficiencia de ce-
lulas CFU-S, o bien de células apoyadoras(7).

Otras enfermedades tales como Aplasia Pura-
de Serie Roja (Síndrome de Diamond-Blackfan) Policitemia Vera, Leuce

mia Crónica mielóide, Neutropenia Cíclica, Mielofibrosis y Me-

taplasia Mielóide, podrían deberse a alteraciones en las células

tronco o en sus reguladores. (8)

La Varicela es ocasionada por el virus va-

ricela-zoster como una reactivación de una infección latente.

Este virus pertenece a la familia herpes, contiene predominantemen-

te DNA y sólo se conoce un tipo antigénico (9), siendo fuente de con-

tagio exclusivamente humana, aunque puede crecer en cultivos de te-

jidos primarios de primate, no puede ser transmitido a animales in-

feriores ni crecer en huevo de gallina embrionado. El 90% de pacientes

que sufren varicela están comprendidos entre los primeros diez años -

de la vida. Es una enfermedad usualmente benigna y que tiene efecto-

mínimo sobre el sistema hematopoyético. (10) Sin embargo en pacientes-

con inmunidad celular deprimida su curso puede ser grave y aún mortal.

par - - - - -

particularmente en aquellos con enfermedades malignas, leucemia y anemia aplásica, condiciones que pueden agravarse al recibir quimioterapia o radiaciones en el curso de su enfermedad como parte de los recursos terapéuticos actuales. Tales pacientes pueden desarrollar un exantema hemorrágico asociado a trombocitopenia moderada o severa, particularmente si existen otras complicaciones como neumonía varicelosa (12).

Se han descrito complicaciones hematológicas inusuales, incluyendo

Anemia Aplásica, Trombocitopenia y Coagulación Intravascular Diseminada (13, 14, 15).

El cuadro clínico en niños sin enfermedades

malignas de fondo, varía de infección cutánea leve a participación

sistémica con lesiones dérmicas numerosas. Bullowa (16) en una revisión

de 2,534 casos de varicela encontró complicaciones en un 5.2% principalmente infección dérmica bacteriana secundaria, con una mortalidad

del 0.4%. Comparativamente, los enfermos varicelosos con inmunodeficiencia congénita, neoplasias malignas o anemia aplásica, se encuen-

tran en alto riesgo de desarrollar varicela grave y el curso de la enfermedad conlleva mayor mortalidad(17). En un estudio de pacientes con neoplasias malignas, se encontraron complicaciones tan diversas como: neumonía varicelosa, hepatitis con aumento de transaminasas glutámico-pirúvica y oxalo-acética, pancreatitis con amilasas y transaminasas elevadas, asociados a dolor abdominal, hepatomegalia e ictericia. Encefalitis con pleocitosis en líquido cefalo raquídeo(18). Las muertes ocurridas cursaron con fiebre persistente indicadora de diseminación sistémica, todas con neumonía varicelosa iniciada de tres a siete días después del exantema en piel. La participación del sistema nervioso central fue progresiva y fulminante, en cambio la hepatitis y la pancreatitis fueron benignas siempre y cuando no se asociasen a neumonía. Ocasionalmente se observó ataxia cerebelar tres semanas después de la enfermedad. Existió evidencia de diseminación varicelosa, desde el punto de vista histopatológico en: pulmones, hígado, piel, bazo, sistema

nervioso central, tracto gastrointestinal, ganglios linfáticos y médula ósea. Se han documentado entidades virales como factor etiológico directo en la Anemia Aplástica. Choutet(19) describió un caso relacionado con infección primaria por rubeola y se han descrito casos por hepatitis viral, mononucleosis infecciosa y varicela(19, 20, 21).

En el Servicio de Hematología del Hospital

Infantil de México se ha observado que muchos pacientes con Anemia Aplástica que sufren Varicela, tienen agravamiento de sus condiciones generales así como depresión hematológica manifestada como disminución en el número de reticulocitos, descenso en neutrófilos absolutos, baja en cifra de plaquetas y que clínicamente se traducen como palidez, taquicardia, aumento en el número de abscesos piógenos, lesiones orales, fiebre, así como petequias y equimosis. En cambio, otros pacientes desarrollan varicela en forma benigna y al recuperarse se aprecia mejoría en sus condiciones clínicas y hematológicas, con aumento de los reticulocitos

neutrófilos y plaquetas, durante un tiempo muy variable y en ocasiones en forma permanente. Infortunadamente, algunos pacientes desarrollan varicela grave, sufriendo deterioro progresivo con complicaciones que los llevan a la muerte. Estas mismas observaciones han sido realizadas en el curso de numerosos años de ejercicio clínico intrahospitalario en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática, que después de sufrir un episodio de varicela tienen mejoría espectacular en su enfermedad por lapsos de tiempo variables.

II.-MATERIAL Y METODOS

Se planteó la hipótesis de que la Varicela puede determinar modificaciones en la evolución de una Anemia Aplásica. Se decidió observar la evolución de pacientes con Anemia Aplásica y Varicela durante las cuatro semanas precedentes a la aparición del exantema, así como de las cuatro semanas subsecuentes, por medio del estudio semanal de hemoglobina, hematocrito, cifras de reticulocitos

tos, cuenta de leucocitos por duplicado, fórmula blanca, observación de alteraciones en el frotis y cuenta de plaquetas, por métodos habituales.

Se decidió comparar estos resultados con los obtenidos en un número igual de pacientes con Anemia Aplástica que no sufrieron Varicela, comparando los resultados obtenidos en estos pacientes durante ocho semanas correspondientes al mismo período de hospitalización.

Se aceptó el diagnóstico de Anemia Aplástica en los pacientes que presentaron pancitopenia periférica, disminución en la celularidad medular ++, depresión importante de serie roja, disminución de megacariocitos, granulocitos, así como el hallazgo de grumos pequeños constituidos por células retículo endoteliales, linfocitos, células plasmáticas y basófilos tisulares con caracteres normales y en los cuales se excluyeron Hemoglobinuria Paroxística Nocturna, Proceso Maligno,

Insuficiencia Renal Crónica, Endocrinopatía e Infección Evolutiva como causa del trastorno hematológico. El diagnóstico de Varicela, se

aceptó en base al antecedente epidemiológico de contacto, con la sub-

secuente aparición de exantema pápulo-vesículo-costroso, en diferente

estado de evolución y en una misma zona corporal y que fue corroborado

por un grupo de médicos, incluidos hematólogos y residentes de la

especialización en Pediatría, de manera que no hubiese duda en cuanto

al diagnóstico clínico.

No se realizaron estudios de aislamiento del virus varicela-zoster ni

medición de anticuerpos específicos, por tratarse de una enfermedad -

que puede diagnosticarse mediante recursos clínicos.

III.- R E S U L T A D O S .-

En el período comprendido entre el 10. de -

Marzo y el 31 de Octubre de 1980, cinco niños hospitalizados en la Sa

la de Hematología del Hospital Infantil de México, con diagnóstico de

Anemia Aplástica desarrollaron Varicela. Su evolución hematológica

se comparó con cinco pacientes de Anemia Aplástica que no padecieron

Varicela. El grupo de pacientes con Anemia Aplástica y Varicela estuvo

formado por cinco enfermos, dos del sexo femenino y tres del masculino

con edades de 6 años 7 meses a 12 años 3 meses con una media de 9 años

3 meses. El otro grupo, también estuvo formado por cinco pacientes, to

dos del sexo masculino, con edades de 4 años 6 meses a 7 años 11 meses

con una media de 6 años 4 meses. No hubo diferencia significativa entre

los valores de hemoglobina, hematocrito, plaquetas, cuenta de monocitos

ni de leucocitos por mm^3 .

Los pacientes con Anemia Aplástica y varicela tuvieron cifras de reti

culocitos de 0 a 9.8% con media de 1.8%; neutrófilos absolutos de 95

a 1,388 con media de 474 por mm^3 ; linfocitos de 100 a 6115 con media

de 2061 por mm^3 . Los datos de complicación encontrados en éstos fueron:

gingivorragias, epistaxis, petequias, equimosis, abscesos piógenos -

en diversas partes del cuerpo, lesiones en encías, erisipela de rodi-

lla derecha, una de las pacientes desarrolló varicela hemorrágica con

gran ataque al estado general, hematuria, melena, hematemesis, candi-

diasis oral, coriorretinitis y vasculitis al fondo de ojo, habiendo fa-

llecido 3 semanas después de iniciado el exantema variceloso y con el

antecedente de hepatitis viral diez semanas antes de su hospitaliza-

ción.

Los pacientes con anemia aplásica sin varicela mostraron cifras de -

neutrófilos absolutos de 92 a 2.400 con media de 472.1 por mm^3 , linfo-

citos de 204 a 7.412 con media de 3.737 por mm^3 , reticulocitos de 0 a

5.6% con media de 3%. En este grupo las complicaciones fueron; otitis

media supurada, neumonía y derrame pleural izquierdos, absceso gláteo

laringeal, lesiones orales necróticas, faringoamigdalitis bacteria-

na y moniliasis oral, falleciendo uno de ellos que había desarrollado

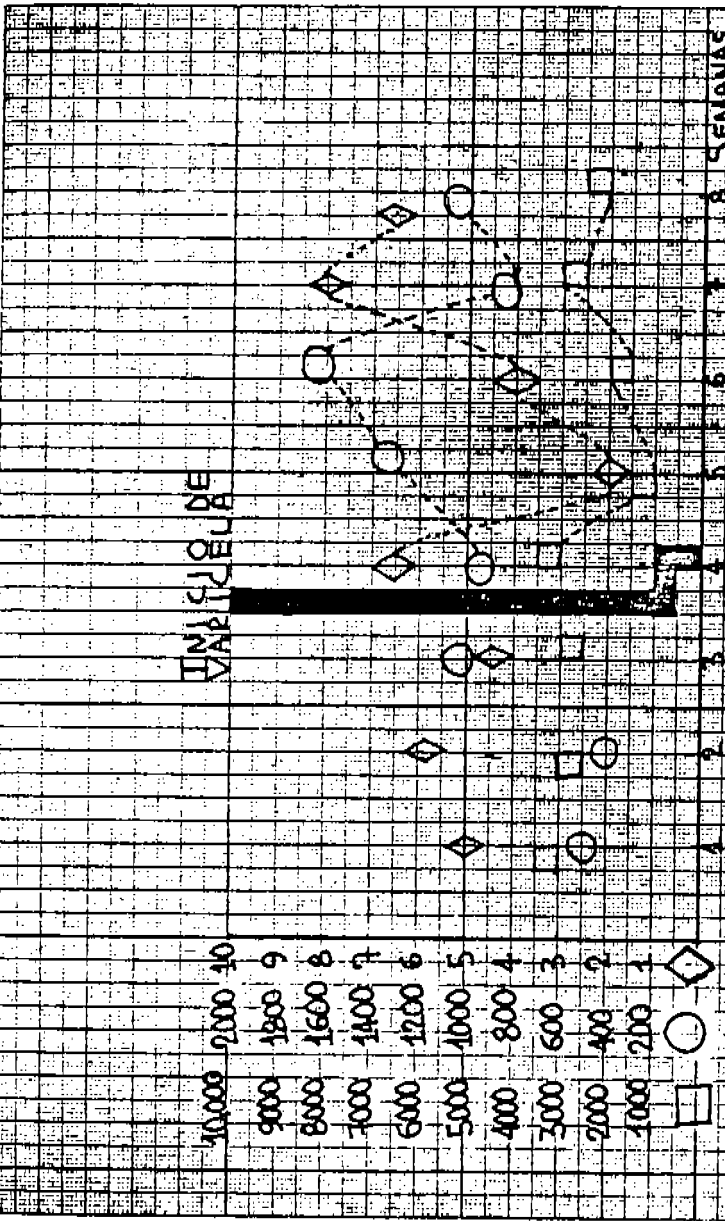
hemorragia intracraneana.

Analizando las gráficas (FIGURAS 1, 2, 3, 4, y 5) de reticulocitos, neutrófilos absolutos y linfocitos se aprecia que el grupo de anemia aplástica y varicela, tiene como efecto desfavorable en 3 pacientes descenso transitorio de linfocitos, en 1 paciente agravamiento de neutropenia y en el otro, descenso transitorio de reticulocitos. En cambio como manifestaciones favorables un paciente mostró elevación transitoria de neutrófilos con ascenso transitorio de reticulocitos.

Por otra parte, el grupo de pacientes con anemia aplástica sin varicela mostraron como eventos favorables en dos niños, ascenso de linfocitos y neutrófilos, un niño con ascenso transitorio de reticulocitos. Como evento desfavorable un niño tuvo descenso transitorio de neutrófilos. Estos eventos fueron sometidos a análisis estadístico con la prueba de la χ^2 , encontrando que las cifras obtenidas no tienen diferencia significativa.

ANEMIA APLÁSTICA Y VARICELA

CASO Nº 1



RETICULOCITOS %

NEÚTROFILOS ABSOLUTOS x 1000

LINFOCITOS ABSOLUTOS x 1000

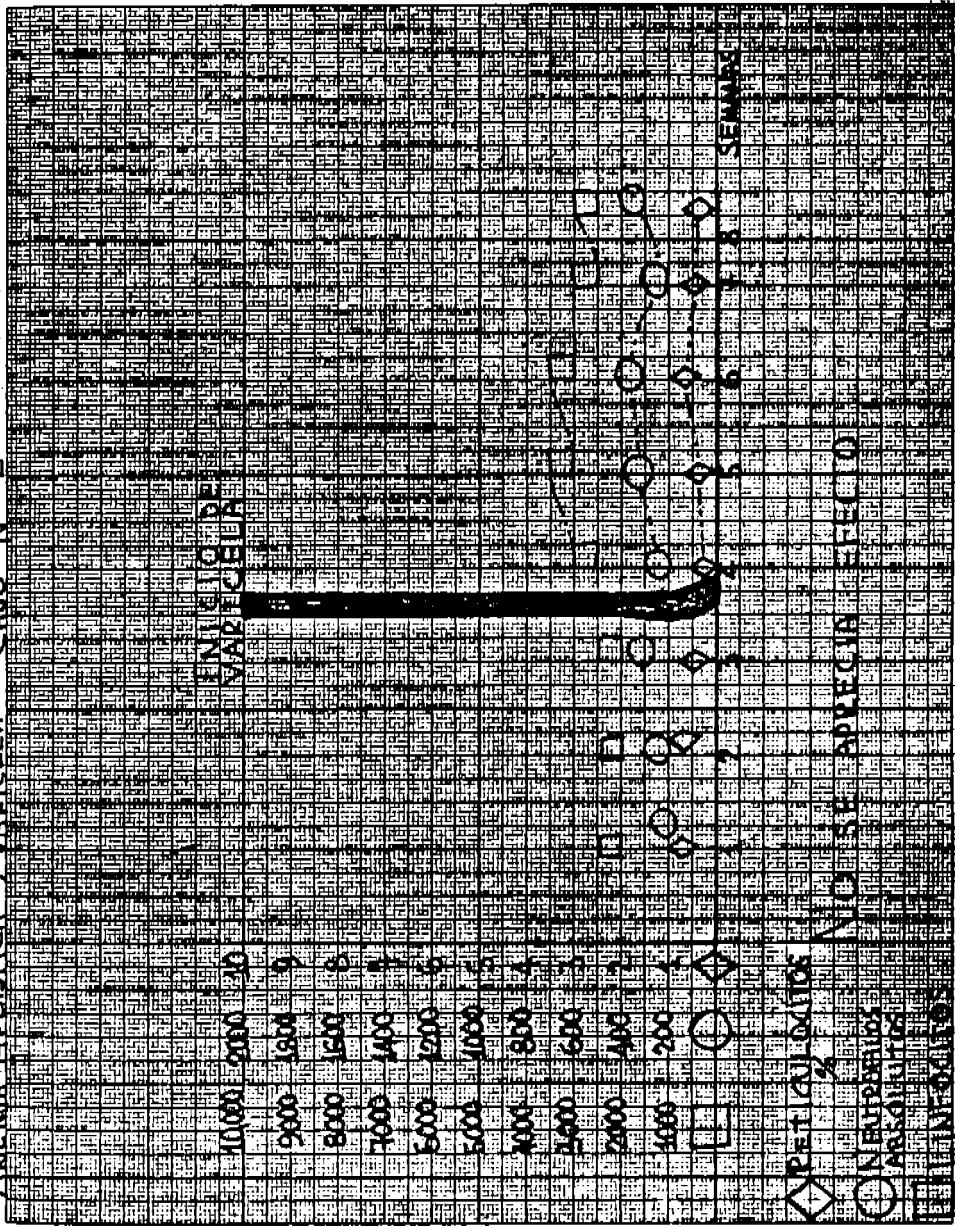
CAIDA TRÁNSITORIA DE LINFOCITOS Y DE RETICULOCITOS

RECAÍDA EN LA EVOLUCIÓN CAUSADA POR LA ANEMIA APLÁSTICA

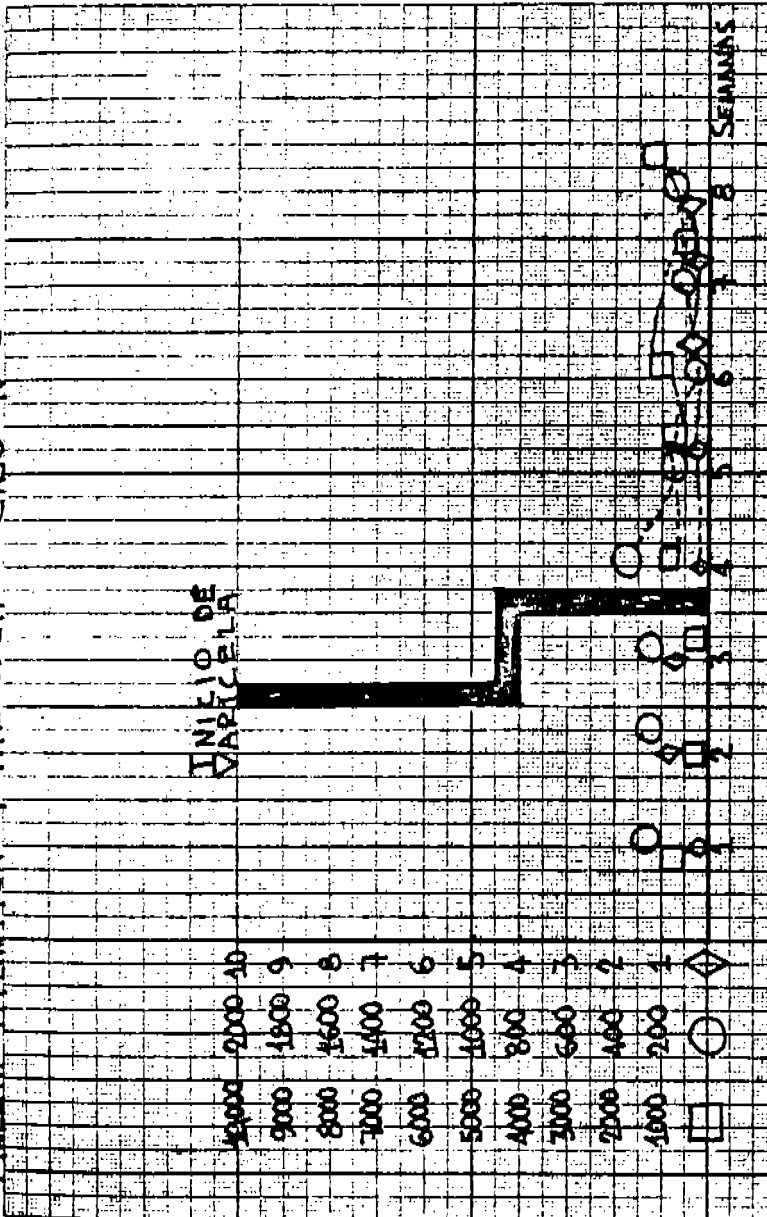
SEMANAS

X 1000

ANEMIA APLÁSTICA Y VARICELA CASO Nº 2



ANEMIA APLÁSTICA U VARICELA CASO Nº 3

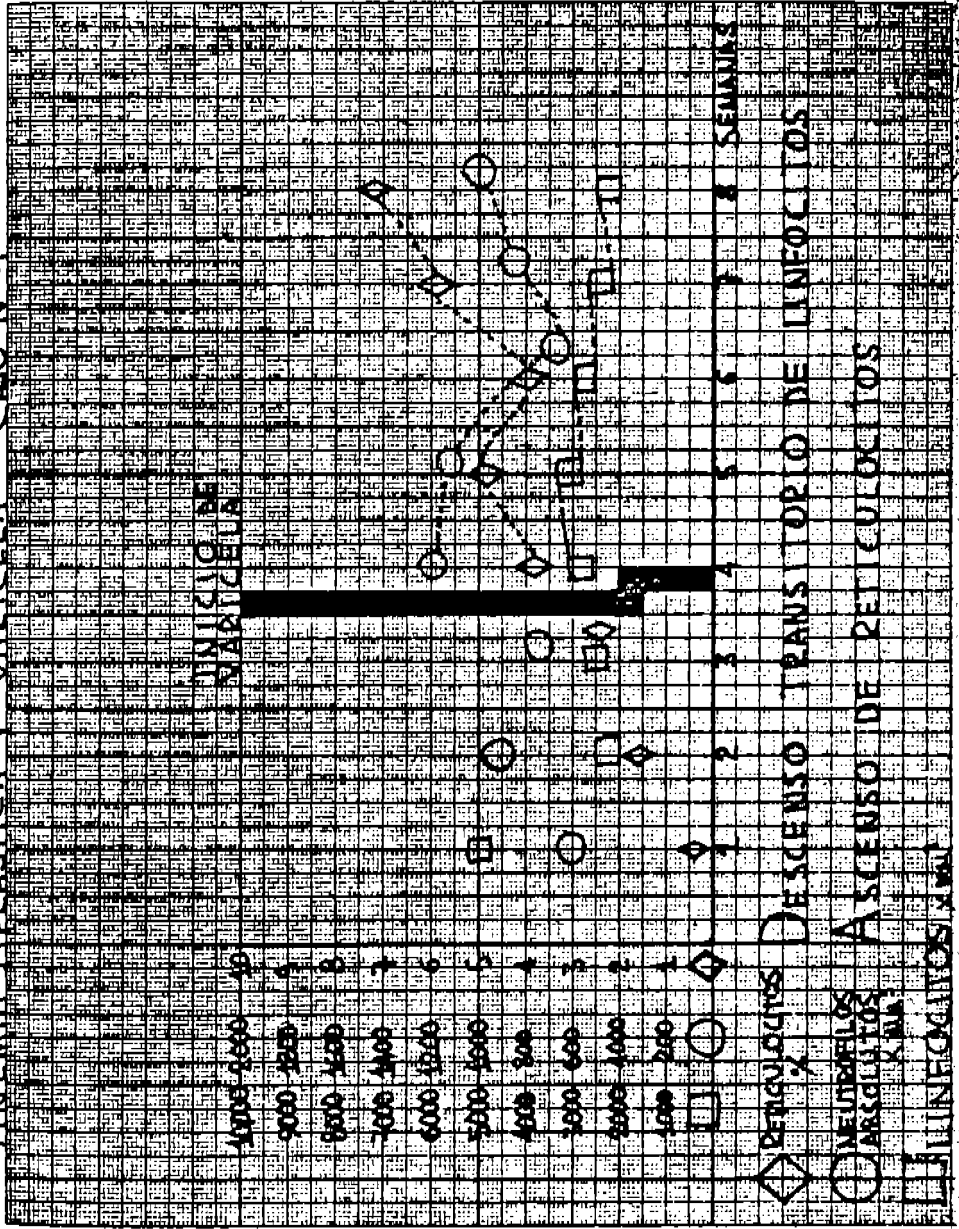


◊ PETICULOSITOS
 ○ NEUTRÓFILOS
 ◻ CARCINÓCIOS
 ◻ INFECCIONES

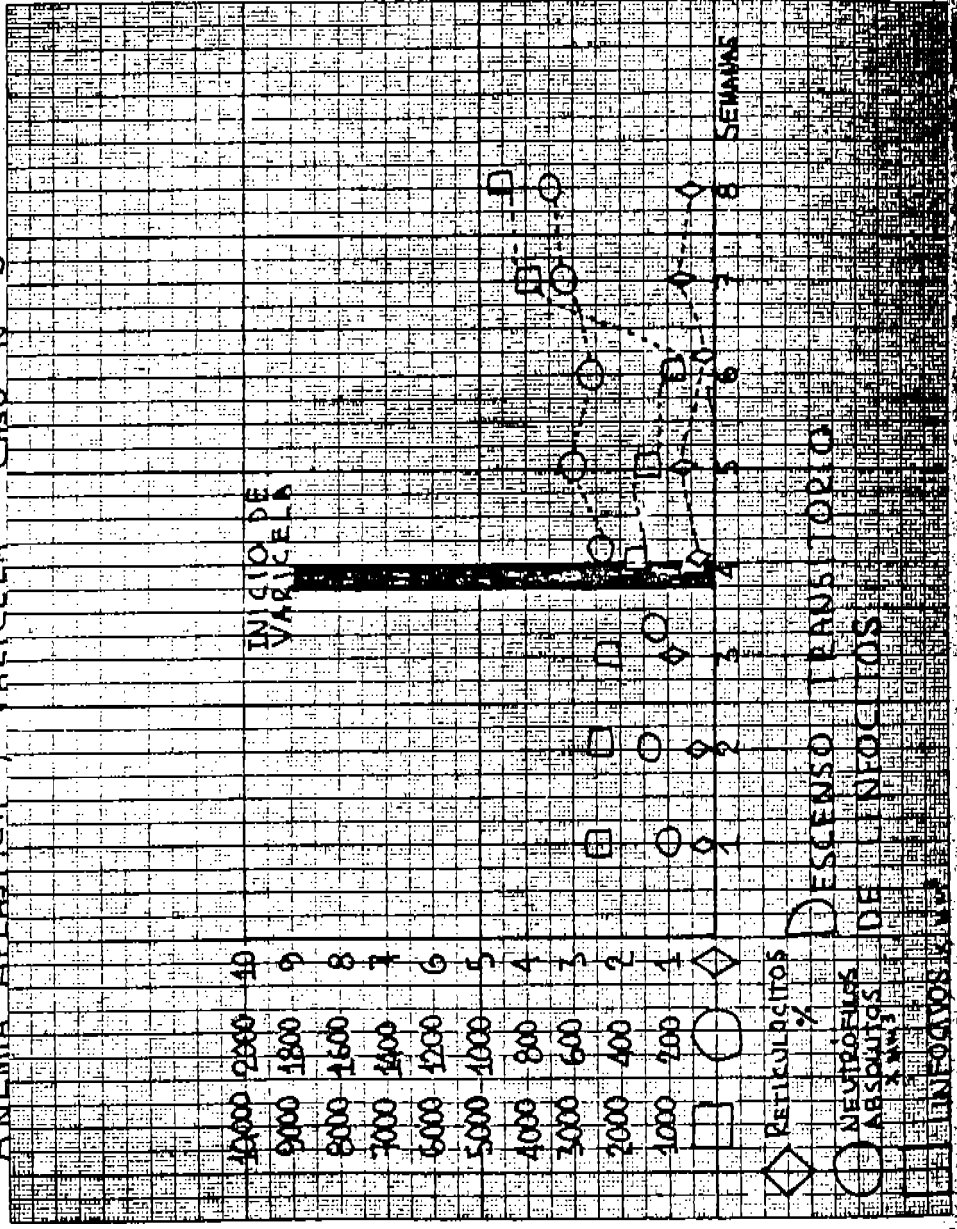
AGRAVAMIENTO DE NEUTROPENIA

SEMANAS

ANEMIA APLASTICA Y VARICELA CASO N°4



ANEMIA APLÁSTICA Y VARICELA CASO Nº 5



◻ RETICULOCITOS %

○ NEUTRÓFILOS ABSOLUTOS X 1000

DESCENSO TRASFUSORIO

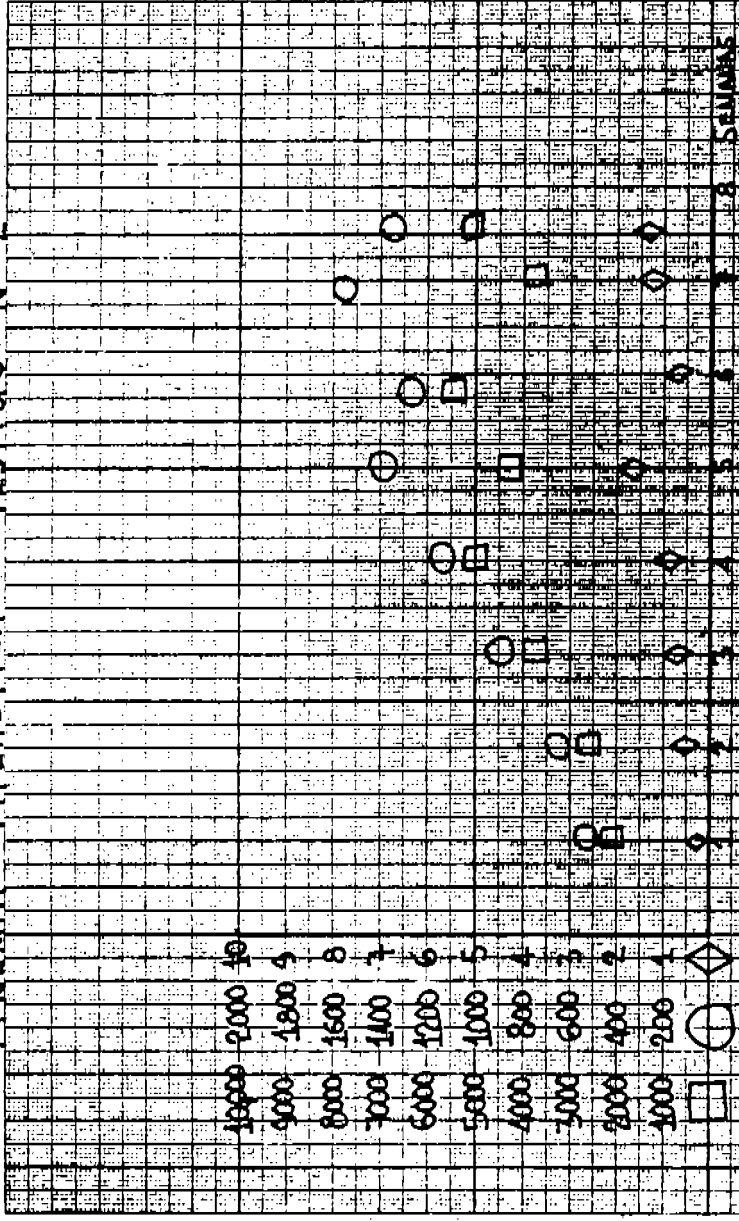
DE INFECCIONES

INFECCIONES

INICIO DE VARICELA

SEMANAS

ANEMIA APLÁSTICA TESTIGO N° 2

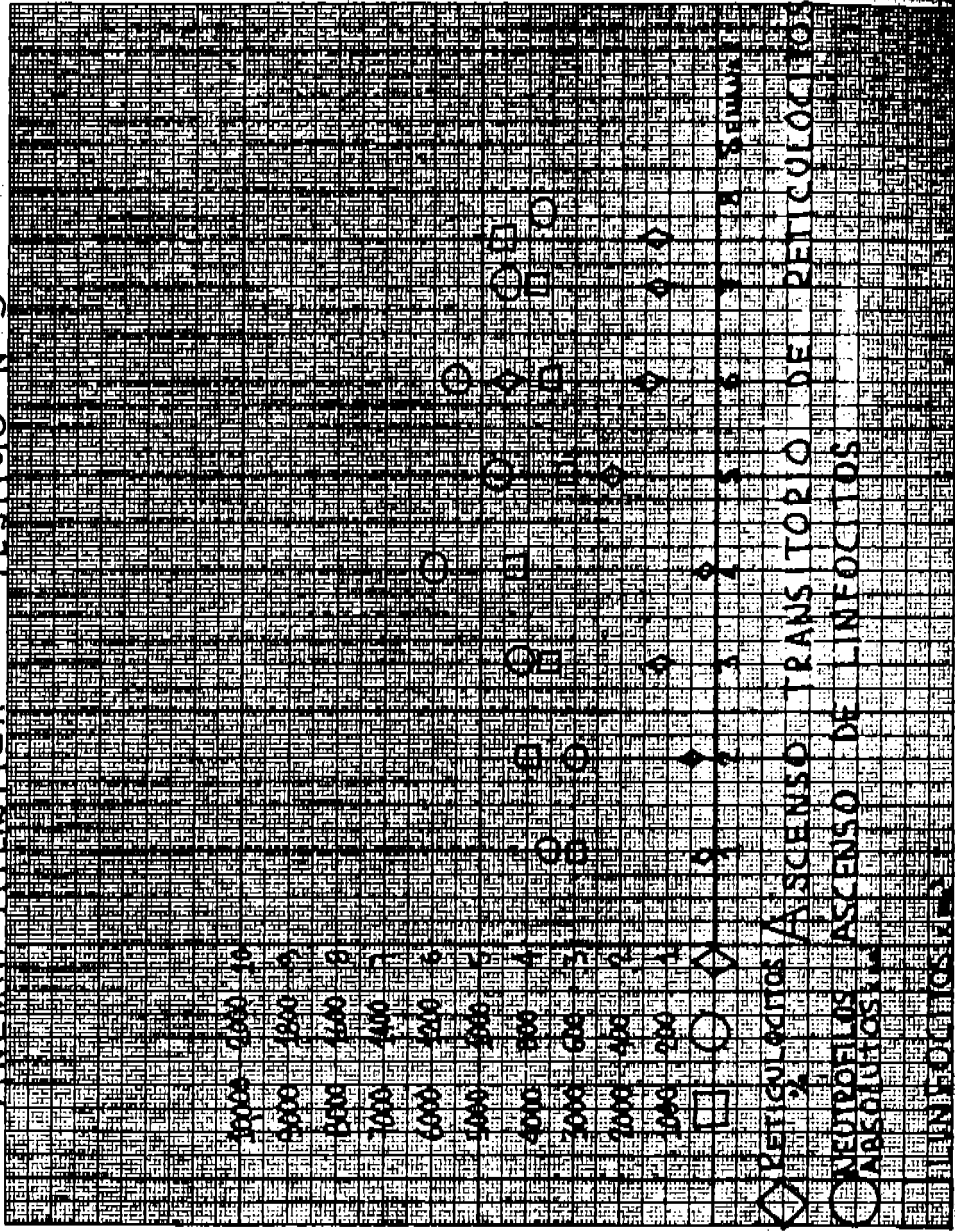


10000 2000 10
 9000 1800 9
 8000 1600 8
 7000 1400 7
 6000 1200 6
 5000 1000 5
 4000 800 4
 3000 600 3
 2000 400 2
 1000 200 1
 0 0 0

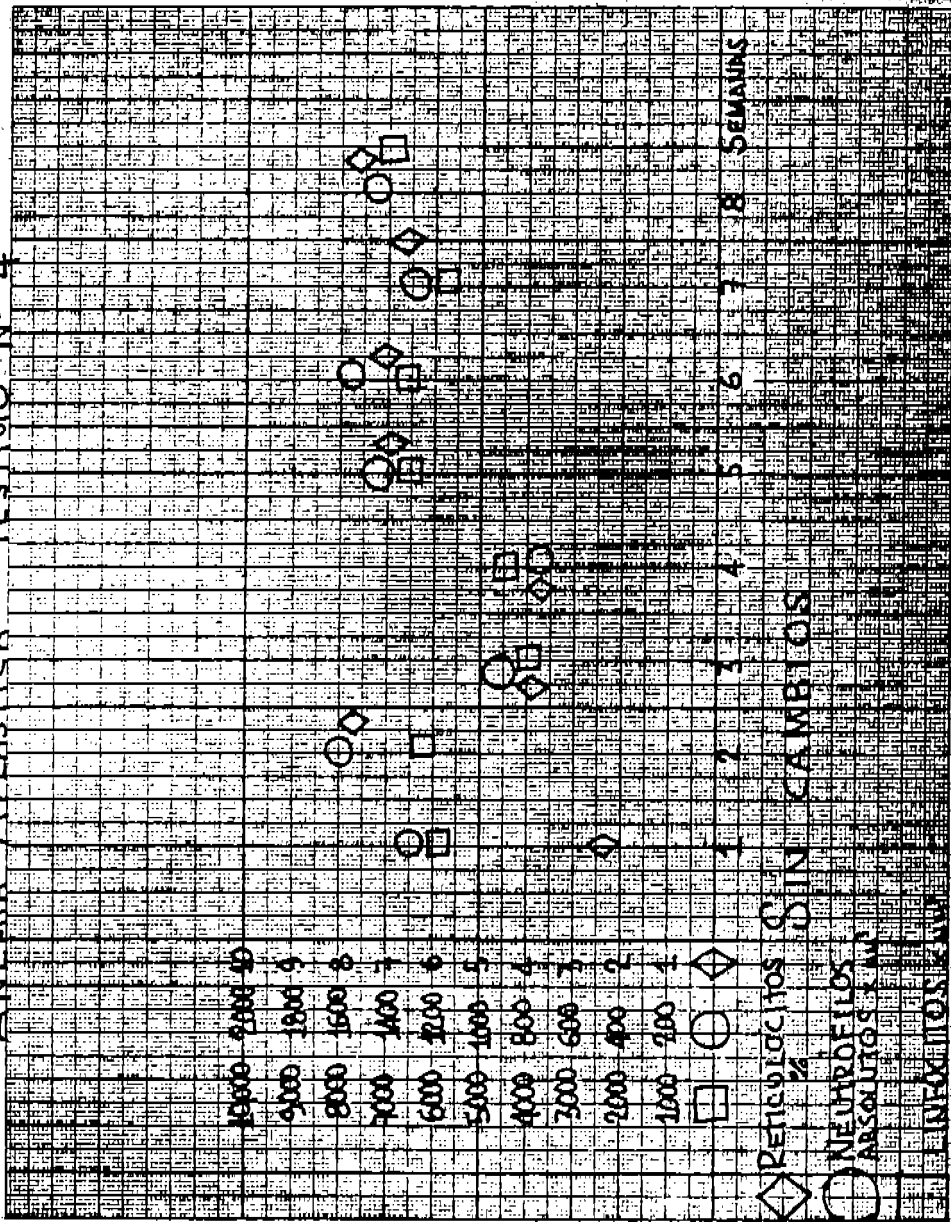
RETICULOCITOS %
 NEUTROFILOS ABSOLUTOS
 LINFOCITOS %

ASCENSO PEGRES VO DE LINFOCITOS
 NEUTROFILOS Y RETICULOCITOS
 SEMANAS

ANEMIA APIÁSTICA TESTIGO N°3

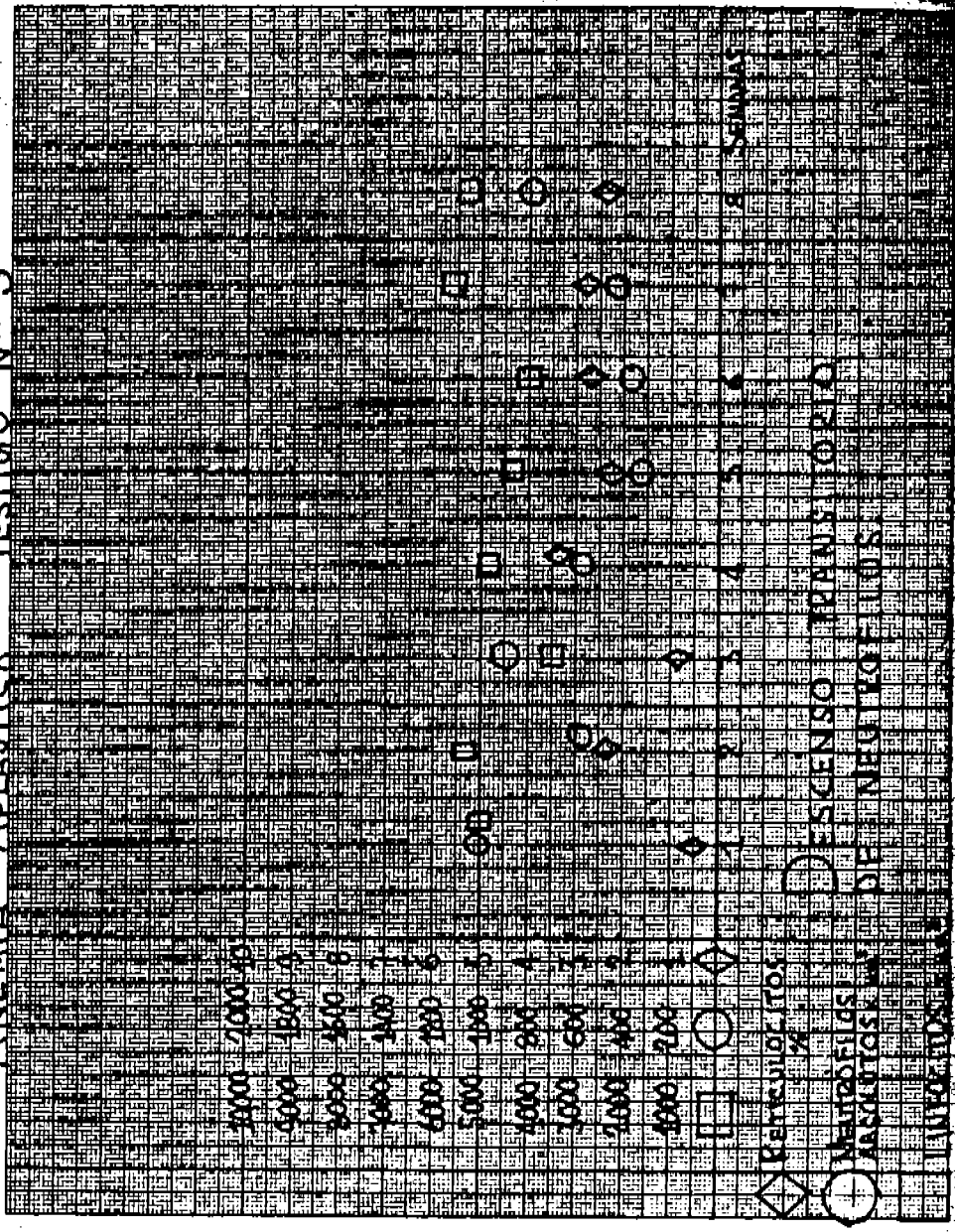


ANEMIA APLÁSTICA TESTIGO N.º 4



◆ RETICULOCITOS (%)
 ○ NEUTROFILOS ABSOLUTOS (%)
 ■ CAMBIOS

ANEMIA APLÁSTICA TESTIGO Nº 5



▲ RECIDIVOS
 ○ NEUTRÓFILOS
 □ PLACQUETAS
 △ HEMOGLOBINA
 ○ HEMATOCRITO

SUMAS

IV.- COMENTARIOS . -

A pesar de no haber encontrado diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes encontrados, los enfermos con neoplasias malignas, anemia aplásica o inmunodeficiencia celular, pueden estar en alto riesgo de desarrollar varicela en su forma grave, pudiendo tener complicaciones tales como; neumonía varicelosa, trombocitopenia con hemorragias en piel y mucosas, púrpura fulminante que puede asociarse a gangrena de extremidades afectadas, hemorragia de suprarrenales, inclusiones intranucleares en el endotelio de vasos sanguíneos que pueden progresar a necrosis, glomerulonefritis, laringitis, miositis de extremidades, queratitis, conjuntivitis ocular, ulceraciones en cavidad oral, tráquea y tracto gastrointestinal. Síndrome de Rayé con desmielinización similar a encefalitis postinfecciosa de otros virus, mielitis transversa, Síndrome de Guillain-Barré.

Leptomeningitis con necrosis de células neuronales, parálisis facial, neuritis óptica con pérdida transitoria de la visión, síndrome hipotálamico con obesidad y fiebre recurrente, hepatitis y pancreatitis. Esas complicaciones han llevado a los investigadores a proteger a los mencionados pacientes, mediante la aplicación de inmunoglobulina rooster que es una fracción de globulina plasmática con altos títulos de anticuerpos obtenida de pacientes en convalecencia de infección por virus varicela-rooster. En 1977, Izawa y Hattori en Osaka, Japón, aplicaron vacuna de varicela con virus vivos, confiriendo de esta manera inmunidad activa, descontinuo la terapia anticancerosa una semana antes y otra después de la vacunación. En febrero de 1980, Kyungasa y Kioichi(22, 23) demostraron que no es necesario suspender la terapia anticancerosa, para administrar la vacuna. Encontraron buena respuesta protectora inmune contra el virus varicela-rooster, al determinar anticuerpos neutralizantes específicos. Las reacciones indeseables fueron mínimas y consistieron en exantema leve, fiebre escasa, malestar general

enfatisando que no se presentaron formas graves de varicela imputables

a la vacunación. La recuperación de infección por dicho virus está

determinada por una respuesta inmune celular adecuada(24) y que puede

corroborarse aún después de varios años de transcurrida la infección.

Dicha recuperación no se relaciona con anticuerpos específicos contra

el virus ni con la secreción de interferón por células linfoides o ci

totoxicidad, ya que in vitro no parecen jugar papel preponderante.

En caso de que estos pacientes cursasen con inmunodeficiencia celular

o depleción de linfocitos T, puedan desarrollar una forma grave de va

ricela. También se ha propuesto que una carencia de células inmunes e

ficientes que funcionaran como efectoras pueda ser la causa de una in

munidad celular inapropiada en contra del virus varicela-zoster, si --

bien los linfocitos o los macrófagos pueden encontrarse disminuidos o

ser disfuncionales, aunque las células supresoras pueden estar hiperac

tivas

V.- RESUMEN Y CONCLUSIONES.-

Se estudió la evolución hematológica de 5

pacientes con anemia aplásica que desarrollaron varicela, comparán

dose los resultados obtenidos en 5 enfermos con anemia aplásica sin

varicela, en un lapso de tiempo de hospitalización semejante para an

los grupos.

Mientras que en 2 enfermos sin varicela se notó una evolución favora-

ble en los valores de reticulocitos, neutrófilos absolutos y linfocí-

tos, ésta no se apreció en ninguno de los pacientes con anemia aplás-

tica y varicela, y en cambio, 3 de estos pacientes mostraron descenso

transitorio de linfocitos y otro paciente mostró descenso transitorio

de neutrófilos con descenso transitorio de reticulocitos.

Los resultados se sometieron a la prueba de la χ^2 y se encontró que la

diferencia no es significativa probablemente por el número tan pequeño

RESUMEN DE LA A F I A . -

de pacientes estudiados en forma prospectiva.

Journal of Tropical Medicine and Hygiene
London, 1948
Es altamente recomendable el uso de vacuna de virus vivos de varice-

la, para conferir inmunidad activa a los pacientes con Anemia Aplásica, pues podrían desarrollar la forma grave de la enfermedad, con las complicaciones antes señaladas.

BIBLIOGRAFIA.-

- 1.- Lipton J. Nathan D.G.
Aplastic and Hypoplastic Anemia. *Hemato-Oncology*. *Pediatric Clinics of North America*, May, 1980
- 2.- Cline D. Golde D.
Cellular interactions in hematopoiesis.
- 3.- Alter BP, Potter N.V.
Classification and etiology of Aplastic Anemias
Clinical Haematology, 7 -pp:177-181.- 1979.
- 4.- Lipton J. Nathan D.F.
T-Cells and Erythropoiesis
Proc. Conf. on Aplastic Anemia
June -1979-
- 5.- Fudenberg H. Stites N.
Basic & Clinical Immunology
Hematologic Diseases, pp-453-496
1980.
- 6.- Cline M.J.
Suppression of Stem Cells
The New England Journal of Medicine
Vol.301- No.12, Sept. 1979
- 7.- Queensberry L Levitt L.
Hematopoietic Stem Cells
The New England Journal of Medicine
Vol.301, No.16- pp755-868, October 1979.
- 8.- Fialkow P. Jacobson R.J.
Chronic myelocytic Leukemia-Clonal Origin in a Stem Cell Common
to the granulocyte, Platelet and Monocyte-Macrophage
American Journal of Medicine. Vol. 63, pp-125-130.1977
- 9.- Nelson And Vaughan
Textbook of Pediatrics
The Acquired Aplastic Pancytopenias
11th Edition, pp-1398-1399, 1979.
- 10.- Gerson A. Projansky S.
Cellular and Humoral Responses to V-2 Virus in Immunocompromised
Patients During and After V-2 Infections.
Infect and Immun. Vol.25, No.1. pp:170-174, July 1979.
- 11.- Tobin J. Beusel W.
Varicella With Thrombocytopenia causing fatal intracerebral
hemorrhage.
American Journal Diseases of Children
Vol.124- pp-577-578- October 1972.

- 12.-Feldman S. Hughes W.
Varicella in Children with Cancer
Pediatrics Vol. 56 No. 3.-September 1975
- 13.-Cohen J.J. Bausmer J.
Chickenpox with Simultaneous Idiopathic Thrombocytopenic Purpura
The New England Journal of Medicine
Vol. 237 pp-222-224, 1957
- 14.- Naty M. Dongre J.
Ten Cases of Fatal Hemorrhagic Chickenpox in Ceylon
Journal of Tropical Medicine Hygiene
Vol. 68, pp-174-176, 1965
- 15.- Mc Kay D.G. Margaretten W.
Disseminated Intravascular Coagulation in Virus Diseases
Arch. Internal Medicine, Vol. 120. pp-122-152. 1967.
- 16.-Bullowa J. Wishik S.
Complications of Varicella
American Journal of Diseases Child. Vol. 49. pp-923, 1935
- 17.-Finkel D.
Chickenpox and Leukemia
Journal of Pediatrics, vol. 58, pp-729. 1961
- 18.- Cheatain W. Willert N.
Varicella Report of Fatal Cases with Necropsy, Virus isolation,
and Serologic Studies.
American Journal of Pathology. Vol. 32, pp-1015 . 1956
- 19.- Choutat P. Bruet C.
Bone Marrow Aplasia and Primary Rubella Infection
Lancet. November 3, 1979
- 20.- Ajlouni K, Doebelin T.
The Syndrome of Hepatitis and Aplastic Anemia
British Journal of Haematology vol.27, pp-345. 1974
- 21.- Kynig C Darby C.
Pancytopenia Associated With Varicella
Journal Of Clinical Practice. Vol. 46, pp-299, 1979
- 22.- Nathan & Oski
Hematology of Infancy And Childhood
Aplastic And Hypoplastic Anemias
1974 Edition