

Urotelio y parasitación vesical. Estudio morfológico de la carcinogénesis por *Schistosoma haematobium*

J. Ricardo Álvarez-Vijande García

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

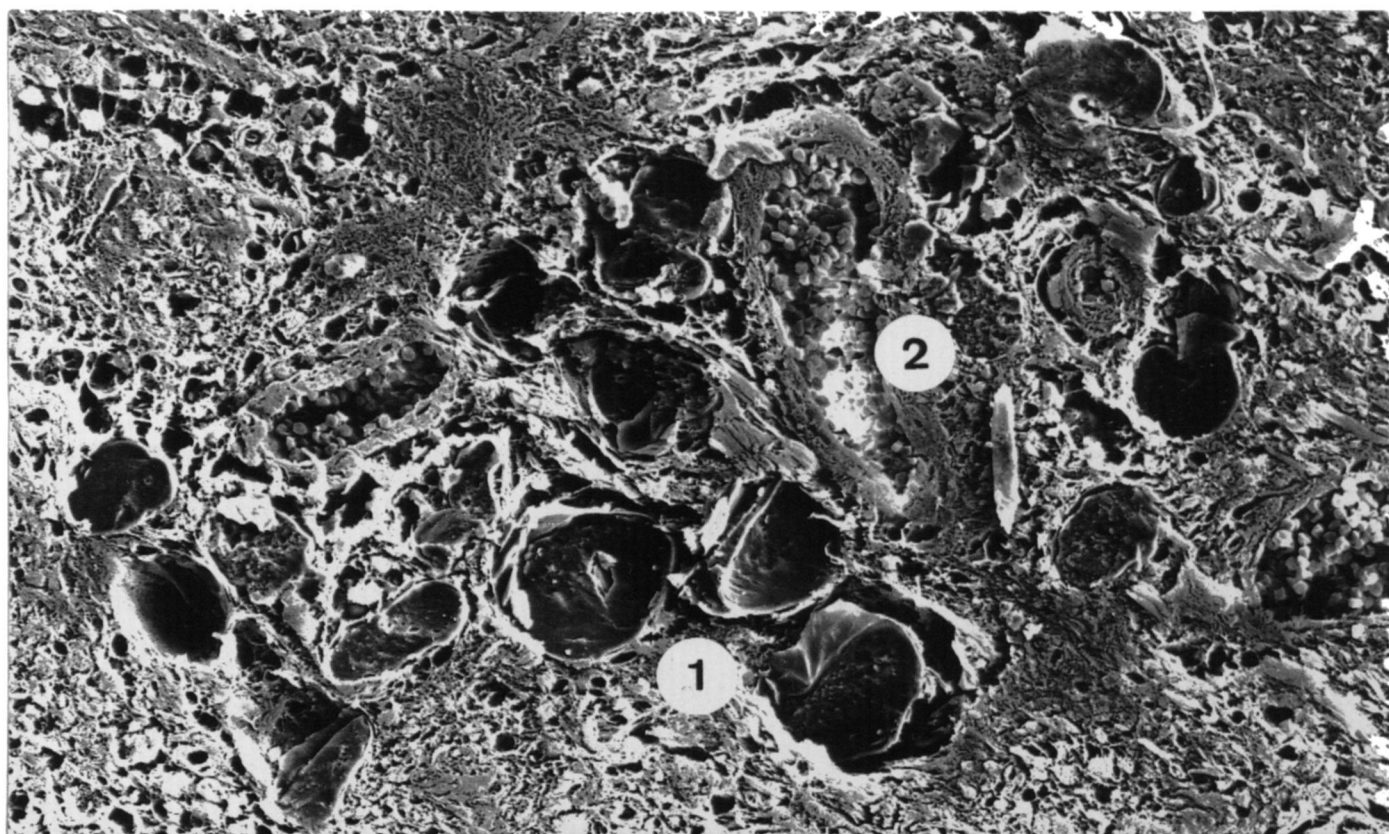
UNIVERSIDAD DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA

UROTELIO Y PARASITACION VESICAL:
ESTUDIO MORFOLOGICO DE LA CARCINOGENESIS POR
SCHISTOSOMA HAEMATOBIIUM

José Ricardo Alvarez-Vijande Garcia

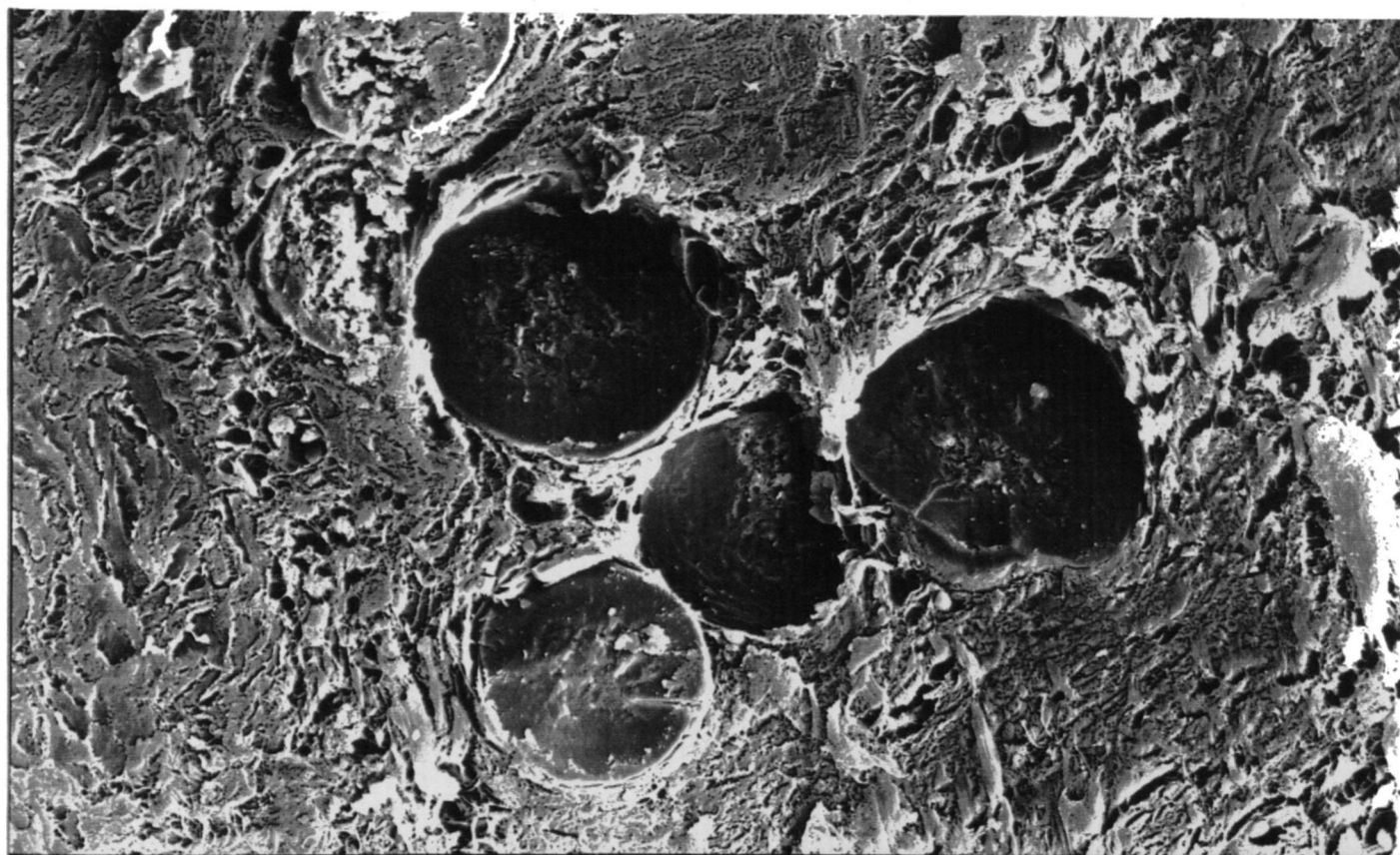
Tesis presentada para aspirar al grado
de DOCTOR en Medicina y Cirugía.

Barcelona
1989



SME-UB, J1987
2887 15KV
100µm WD48

A

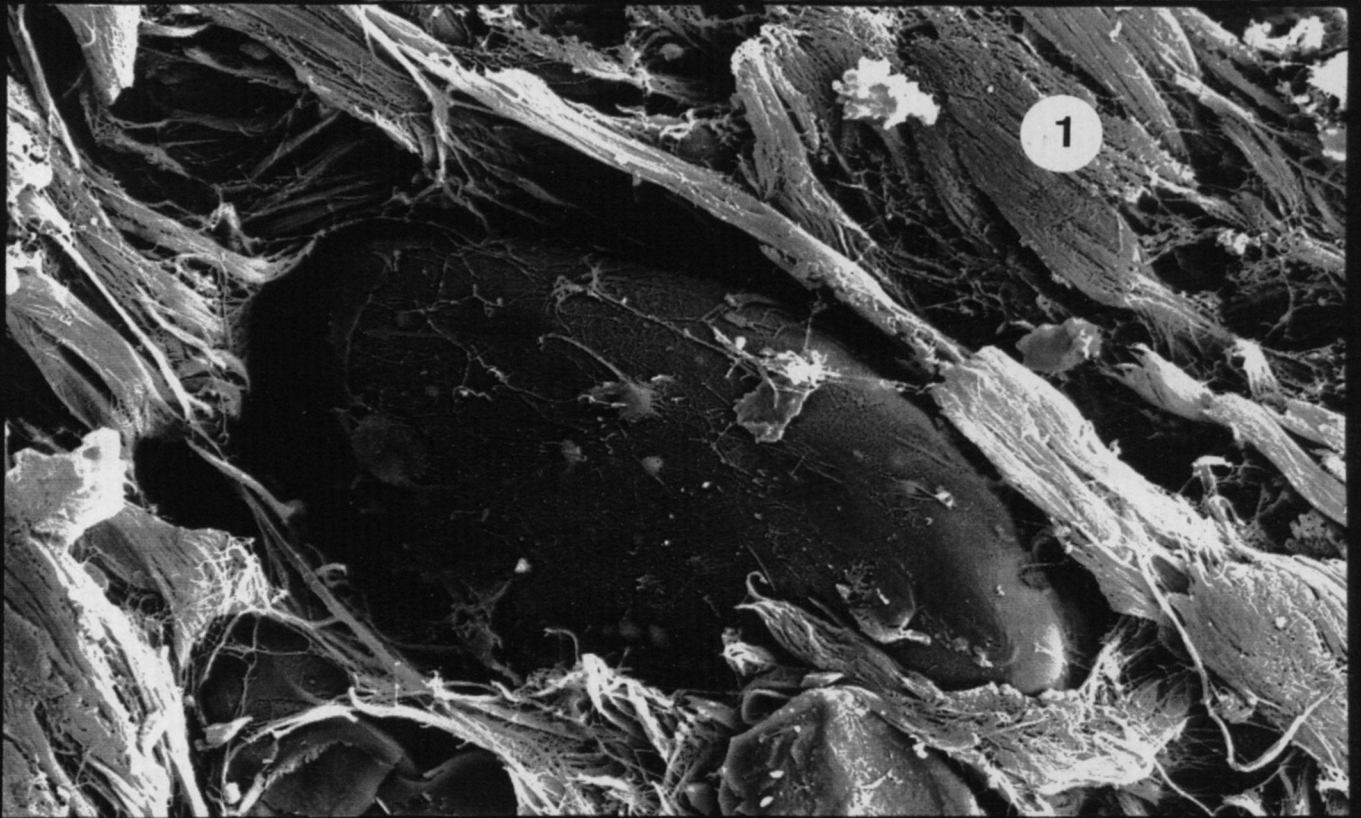


SME-UB, J1987
2889 15KV
10µm WD37

B

Fig. 82. Aspecto que muestra la superficie de un huevo de *Schistosoma haematobium* en el espesor de fibras musculares y de tejido conjuntivo (1).

La superficie más externa está formada por una delgada capa, por debajo de la cual (flecha) se observa una textura de finas fibras que forman un tupido entramado.



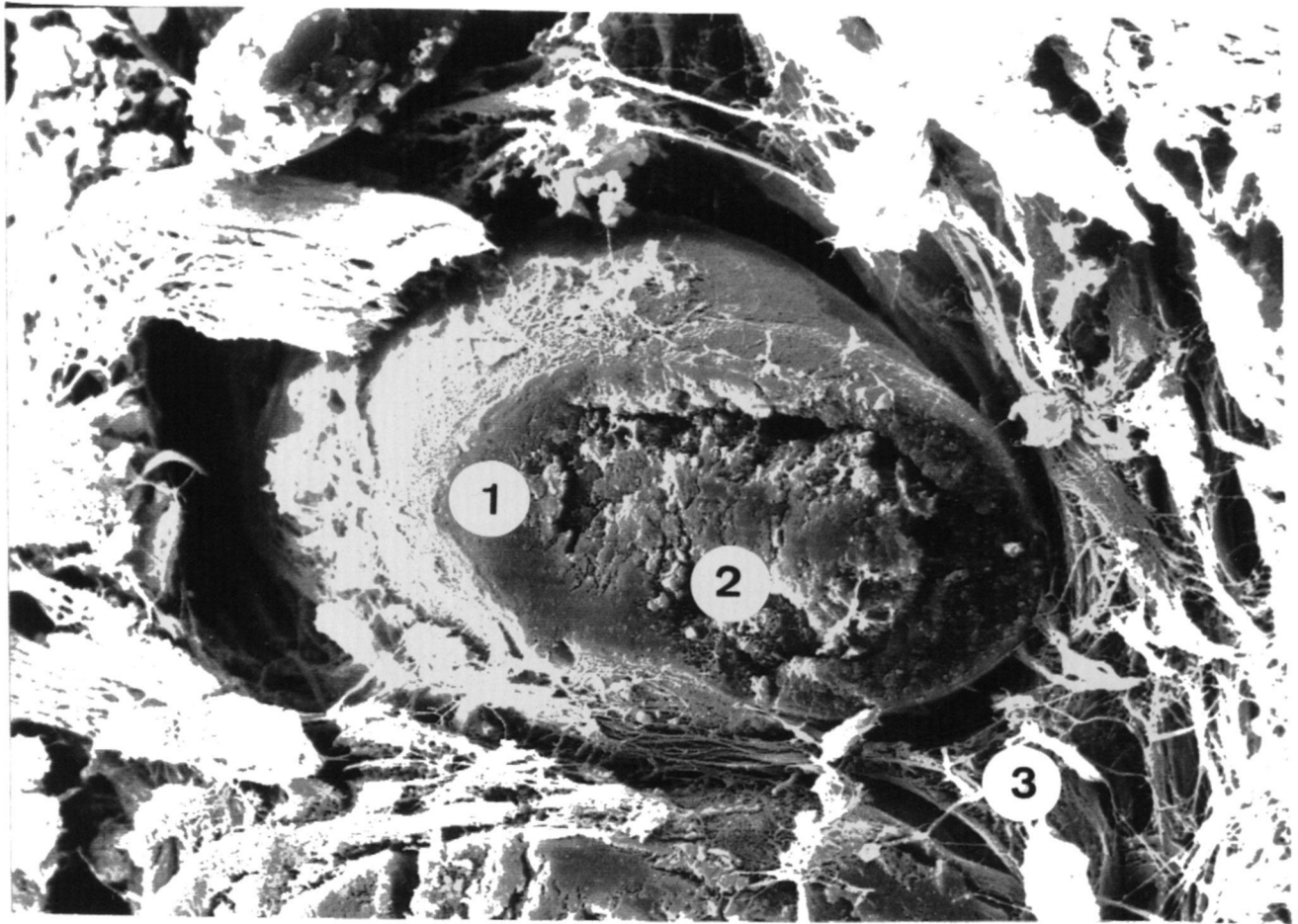
SME-UB, J1987
2890 15KV

10µm WD37

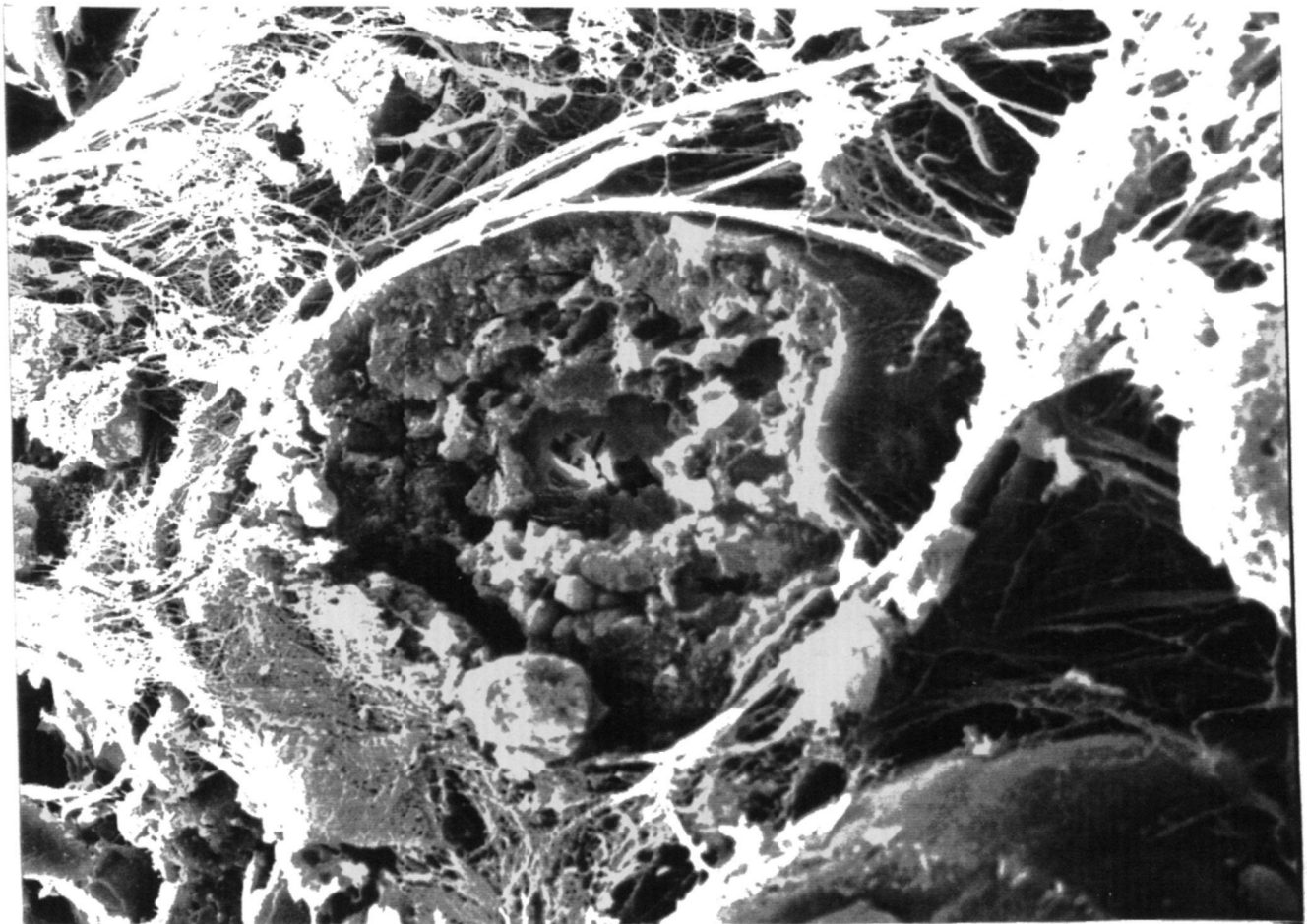
Fig. 83. Imágenes de la estructura interna de un huevo a través de la superficie de corte.

A/ (1) Grosor de la cubierta. (2) Contenido granular del miracidio. (3) Fibras musculares.

B/ Características internas del huevo.



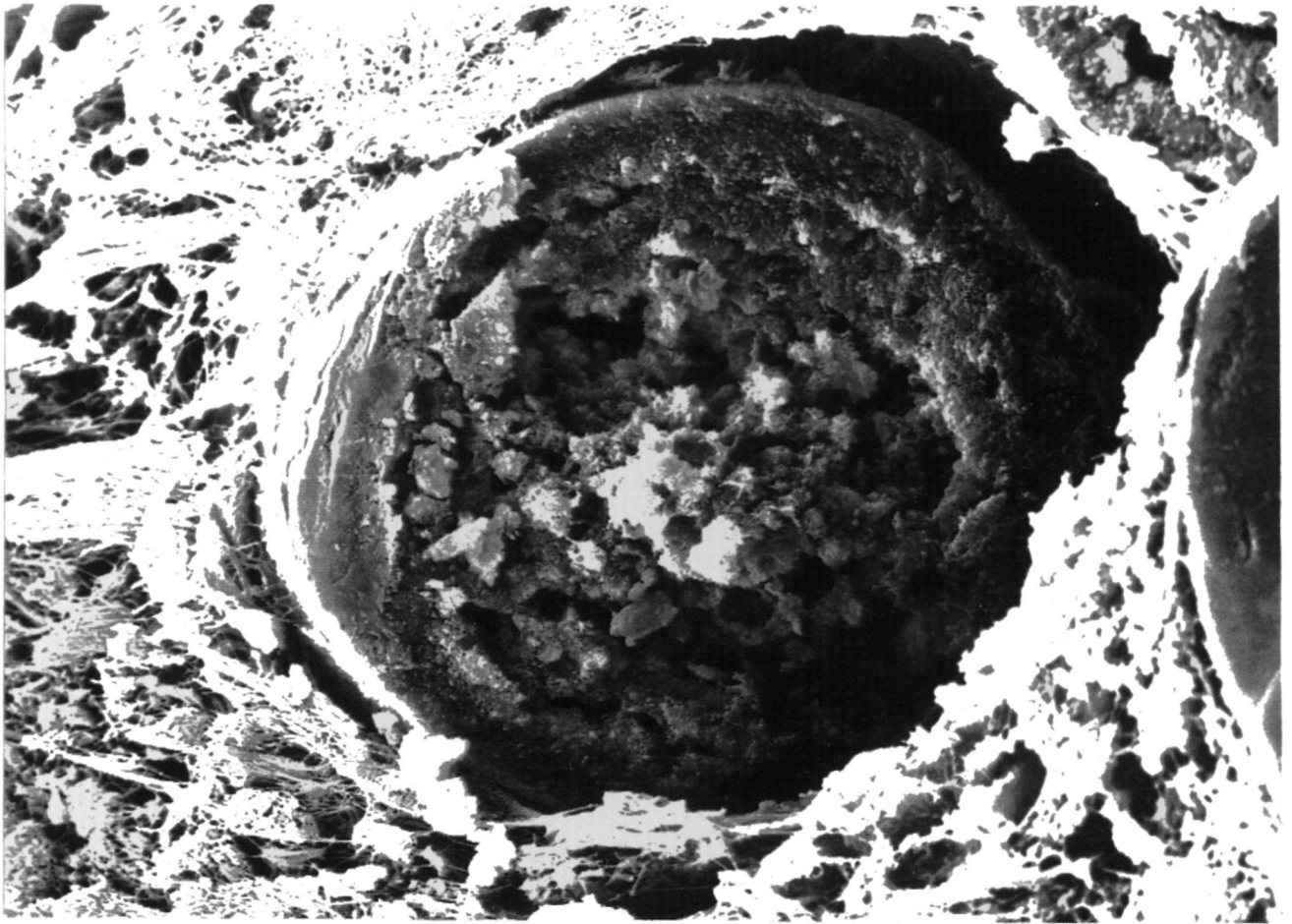
A



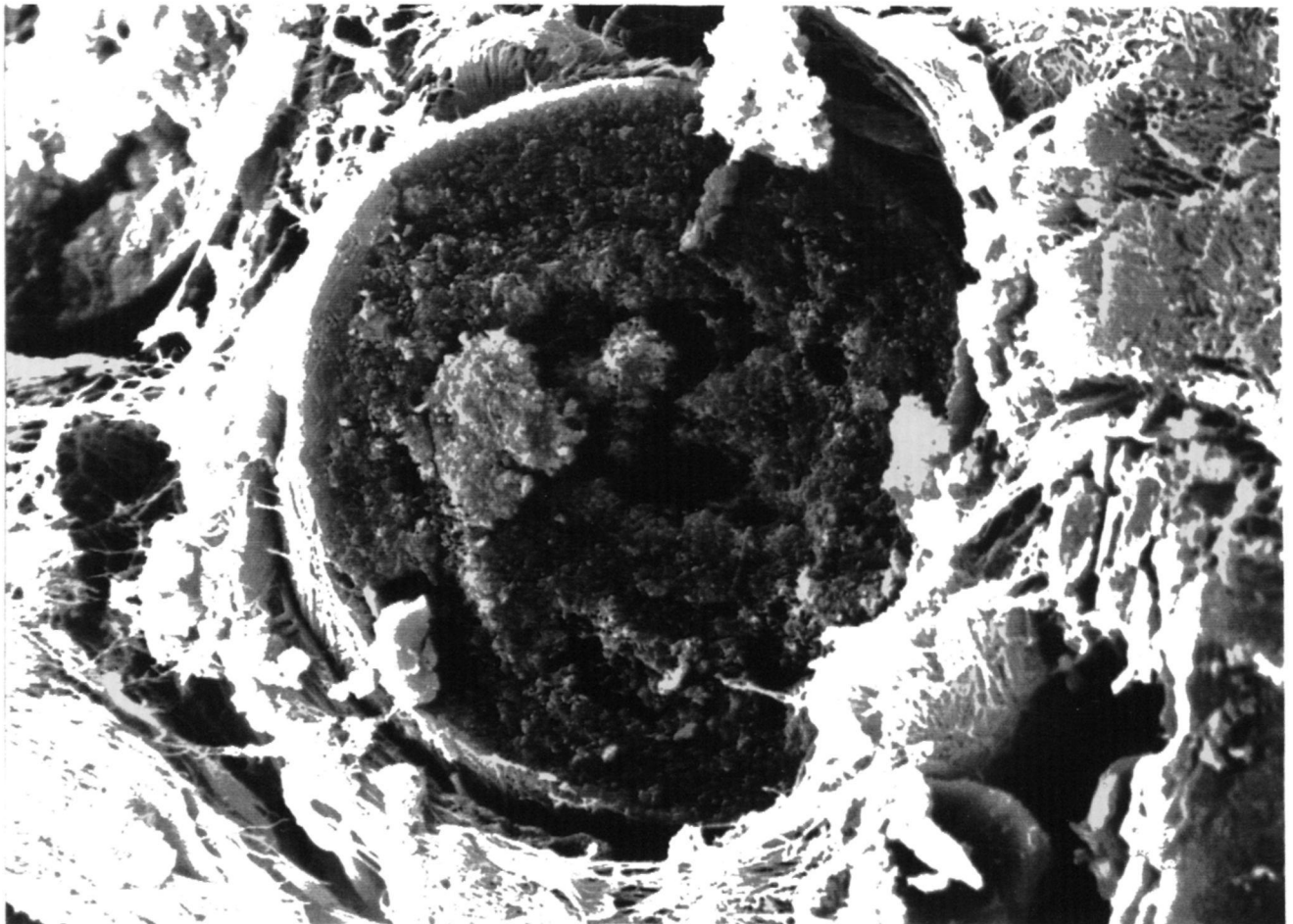
B

Fig.84. Imágenes de la estructura interna de un huevo
trás la sección de la cubierta.

En A y B se aprecian las características del
contenido granular que forma el miracidio.



A



B

Fig. 85. Huevo de *Schistosoma haematobium* que permite la visualización de su estructura interna. Su cubierta externa quitinosa está muy adelgazada a punto de facilitar la eclosión del miracidio.

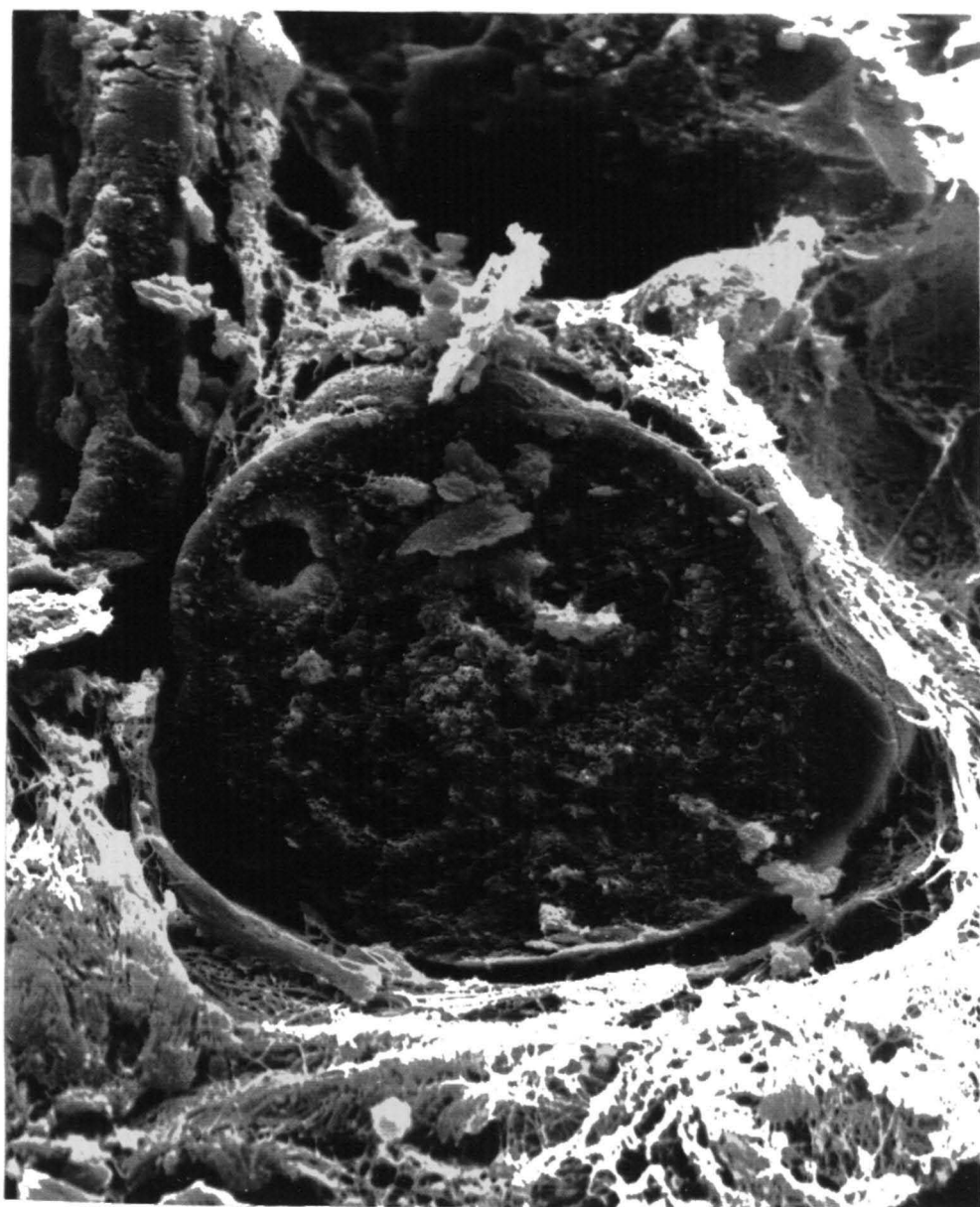


Fig. 86. Presencia de tremátodos en el espesor de las capas musculares de una vejiga humana parasitada.

A/ Superficie de sección en la que se observa la compleja estructura del parásito.

B/ Detalle a gran aumento del anterior.

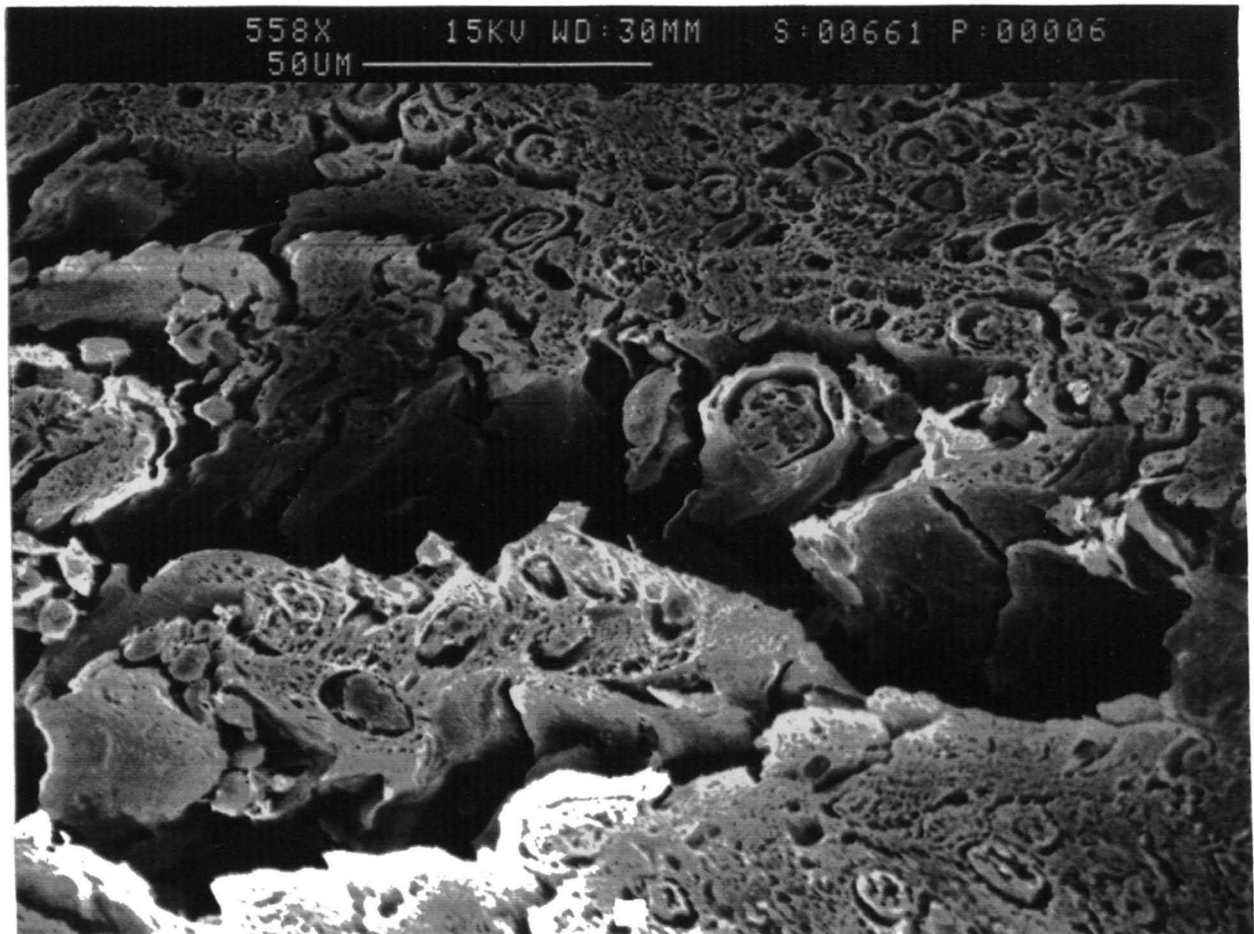
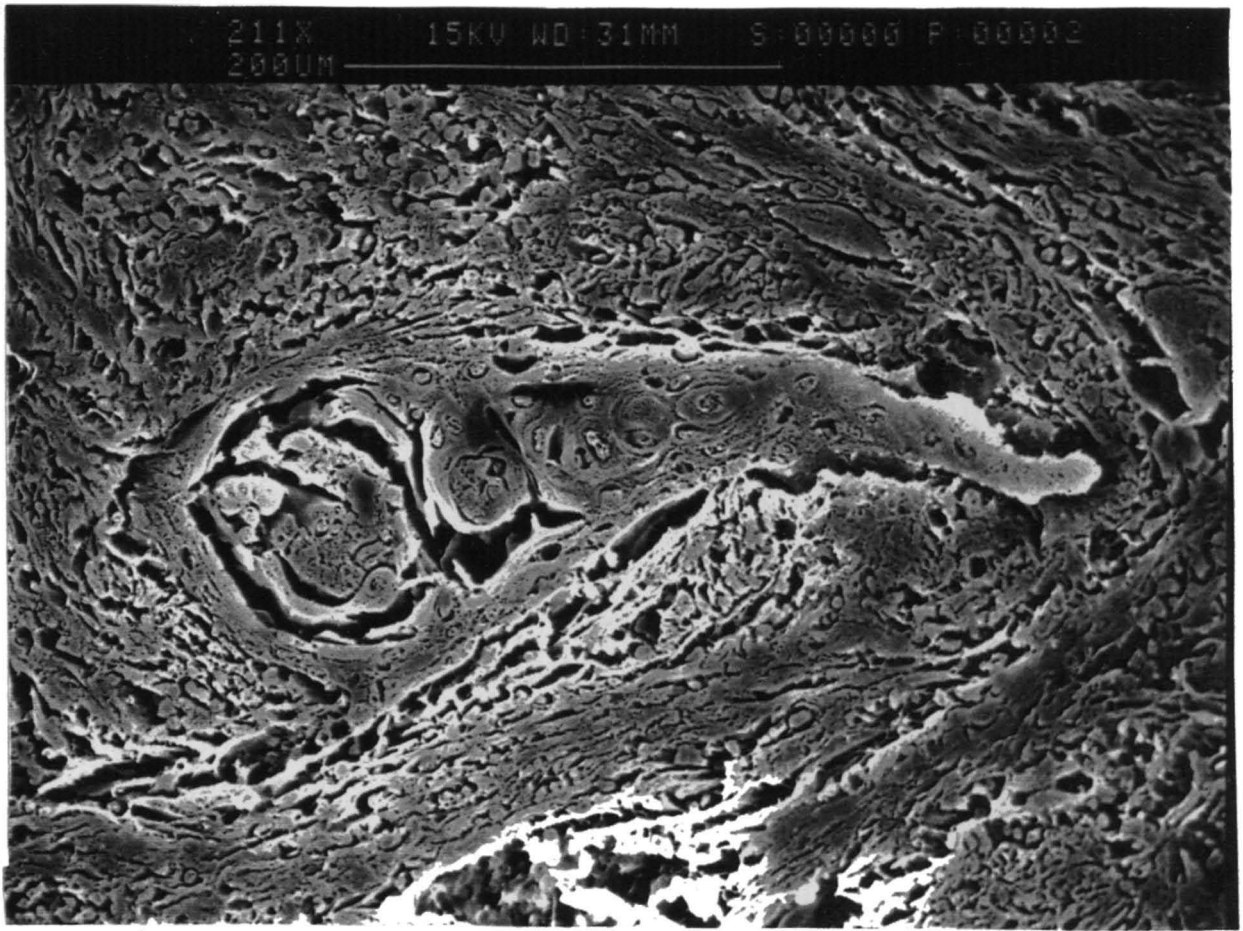


Fig. 87. Aspecto de un tremátodo en su superficie de sección.

A/ En la periferia del parásito se observa una gran cantidad de formaciones ovaladas propias de su estructura interna.

B/ Superficie de sección del parásito en el interior de un vaso sanguíneo. El material granular que existe alrededor es un infiltrado hemorrágico.

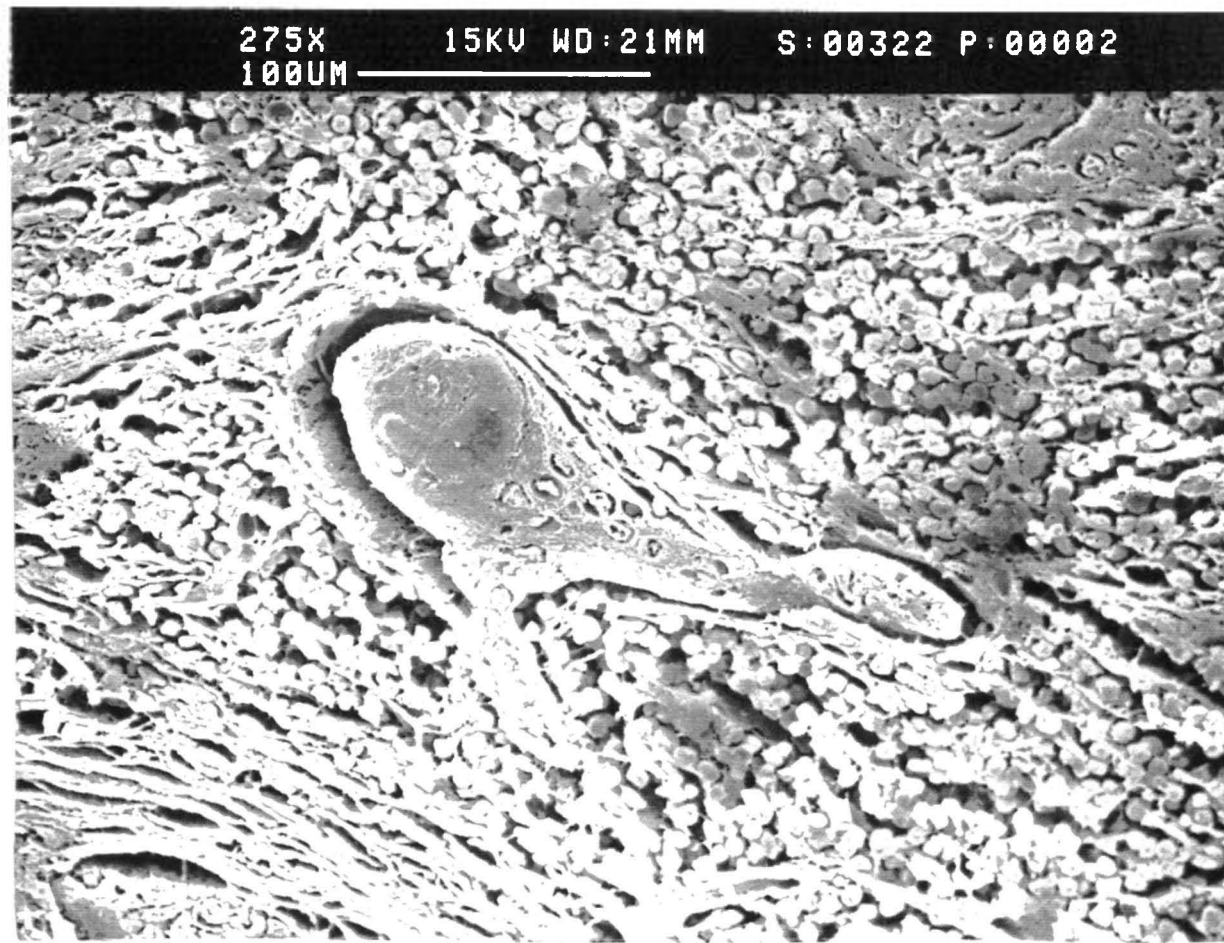
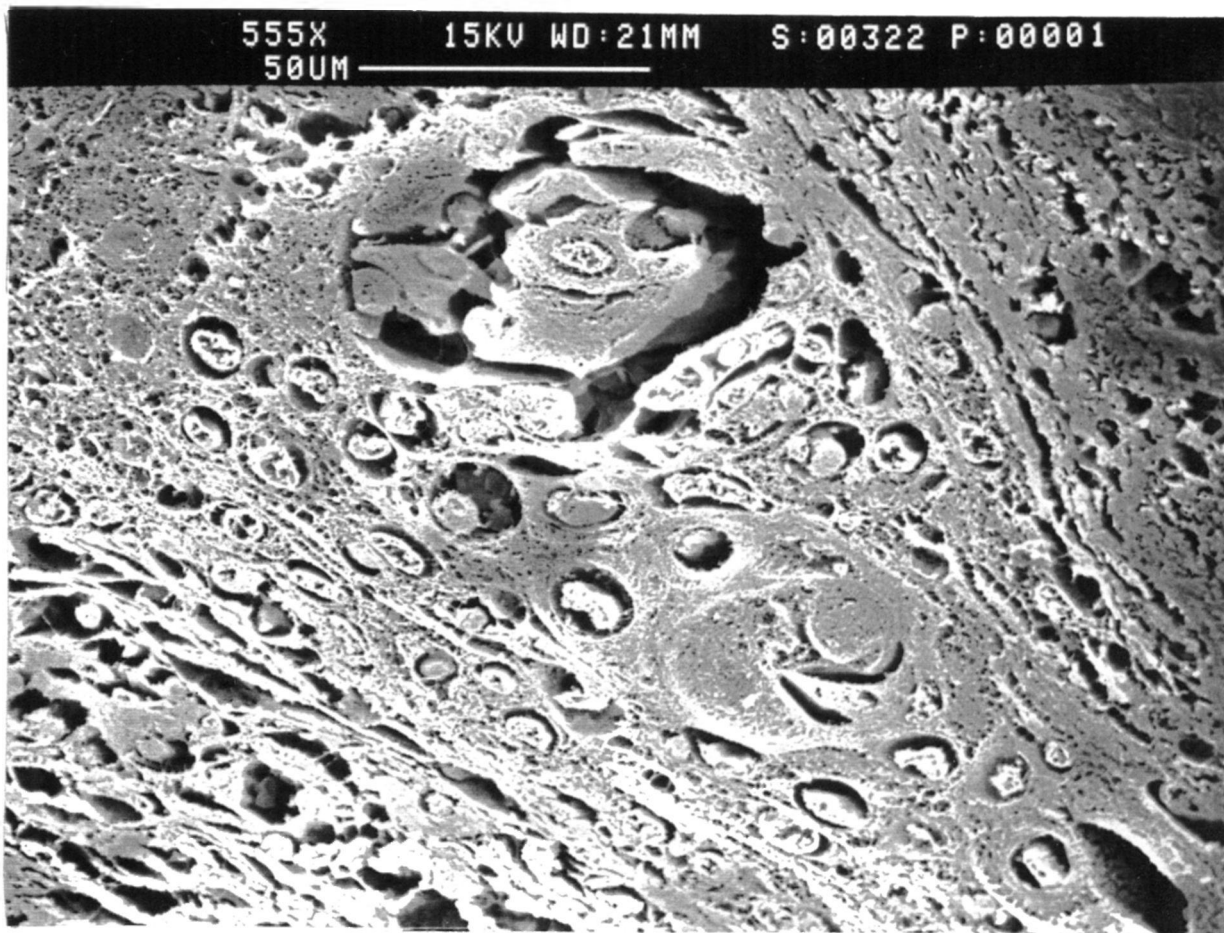
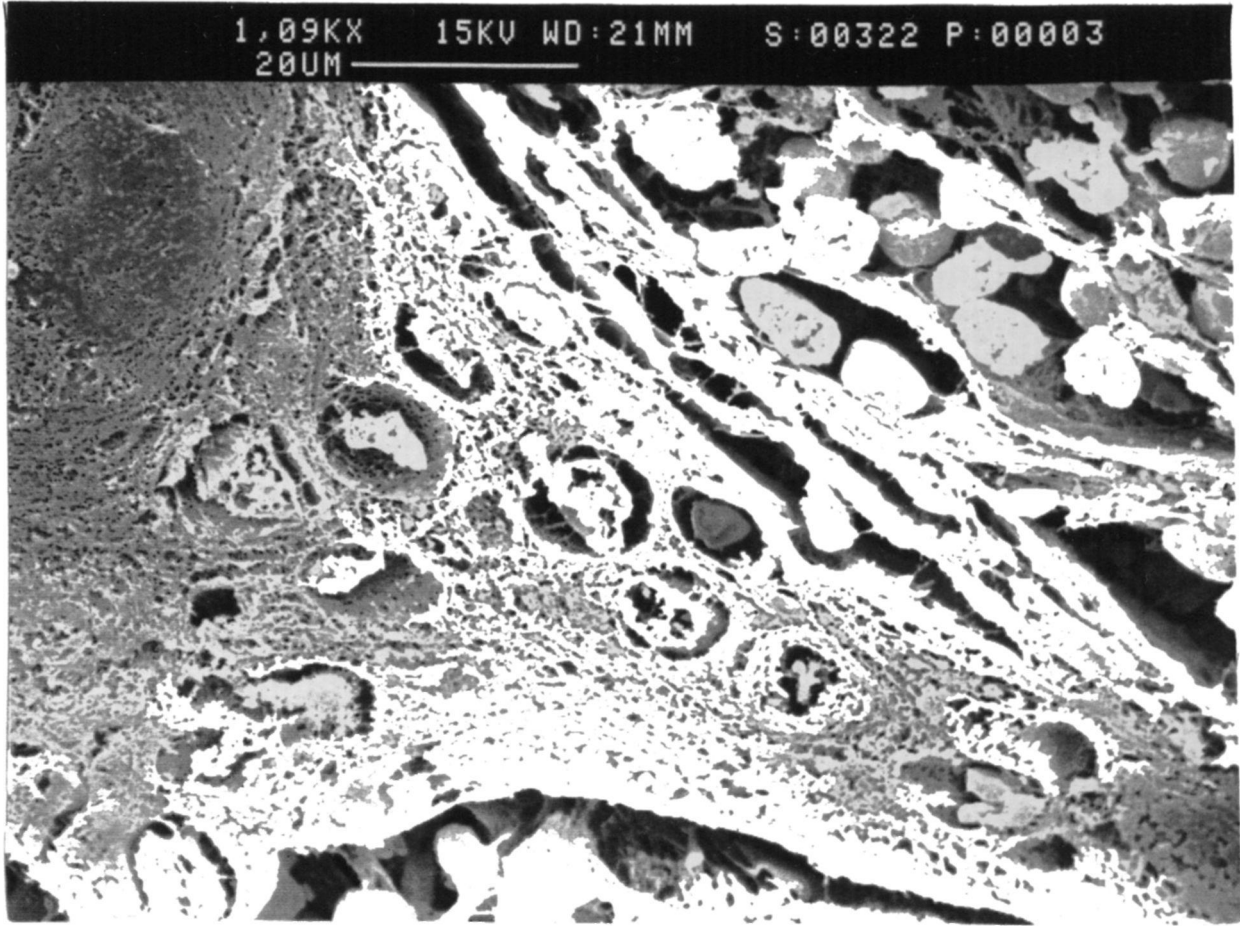


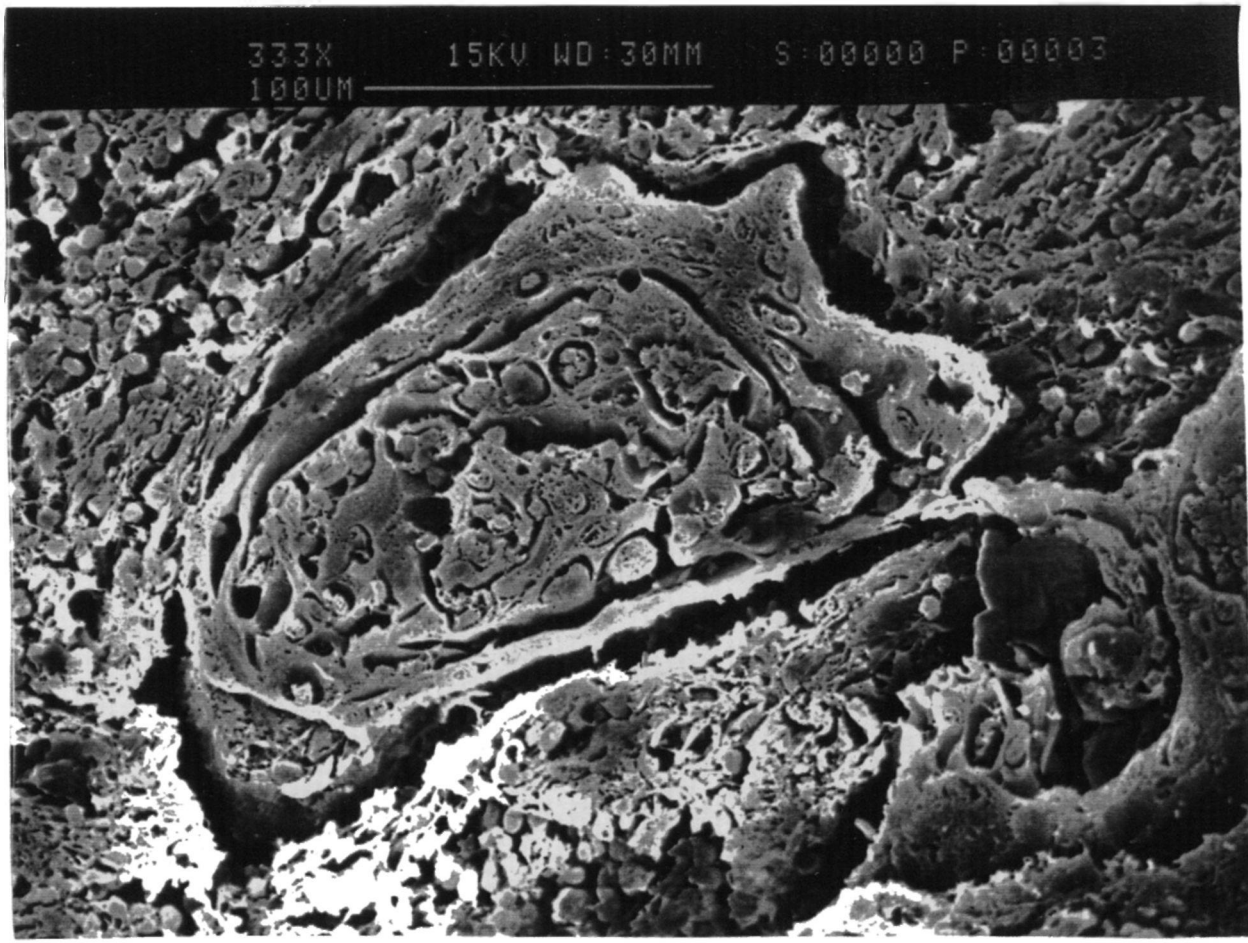
Fig. 88. Aspecto de una larva adulta de *Schistosoma haematobium*.

A/ Detalle a gran aumento de un extremo del parásito.

B/ Corte transversal en el que destaca el grosor de la cubierta del parásito y su estructura interna.



A



B

Fig. 89. Aspecto de un tremátodo de *Schistosoma haematobium* en su superficie de sección.

A/ Sección transversal a nivel del útero

B/ Sección transversal de acodadura en forma de "U"

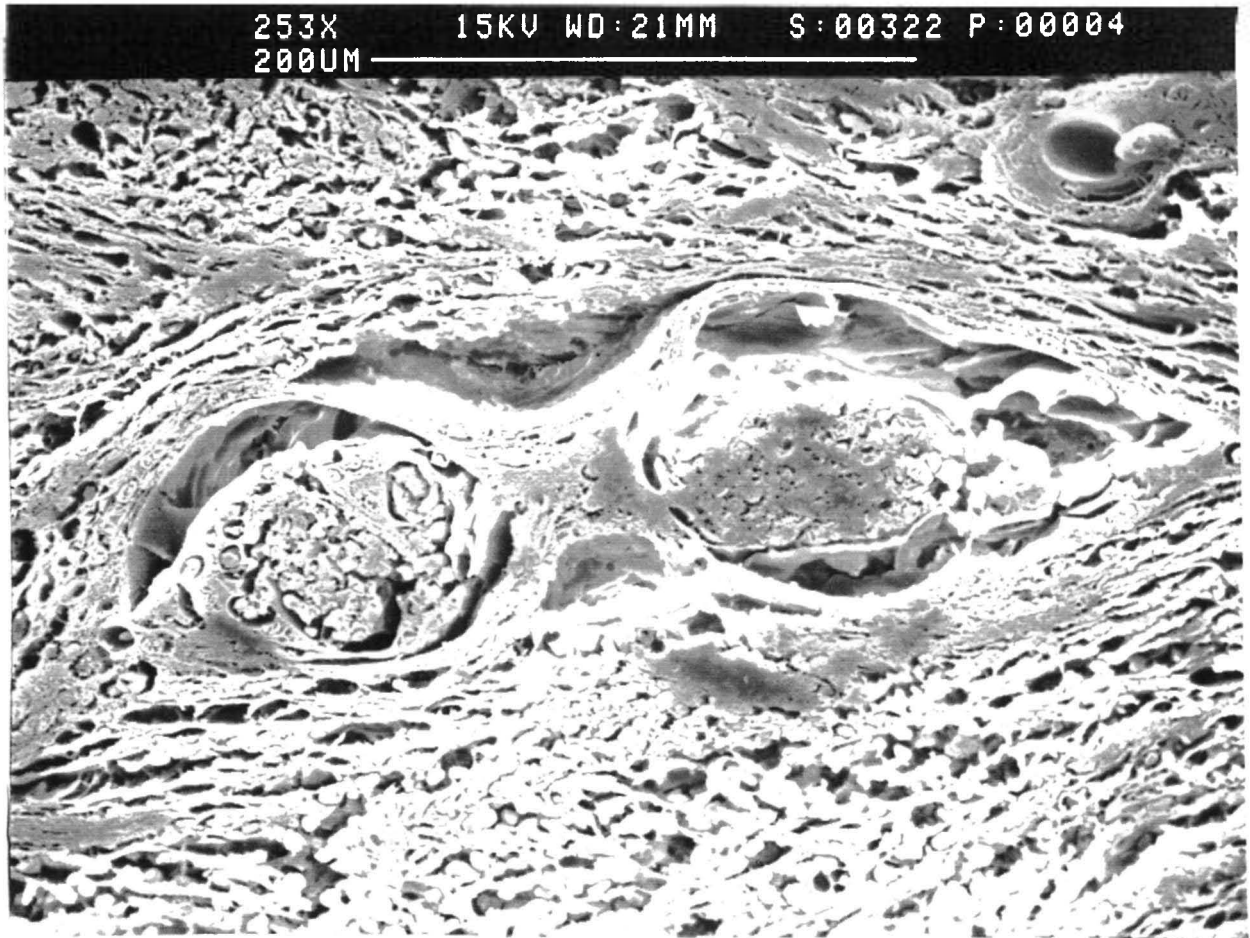
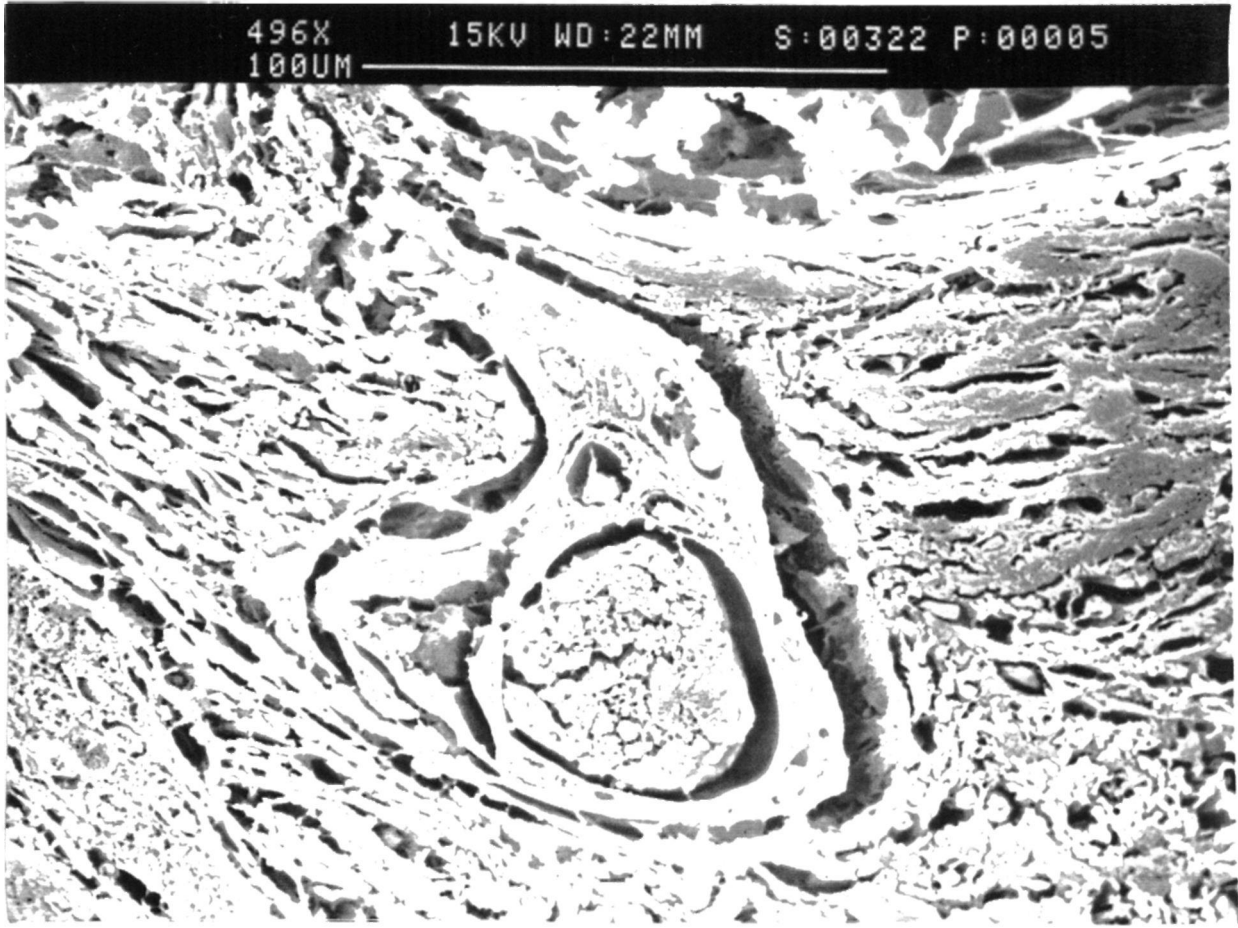


Fig. 90. Superficie externa de la mucosa de una vejiga urinaria afectada por Esquistosomiasis.

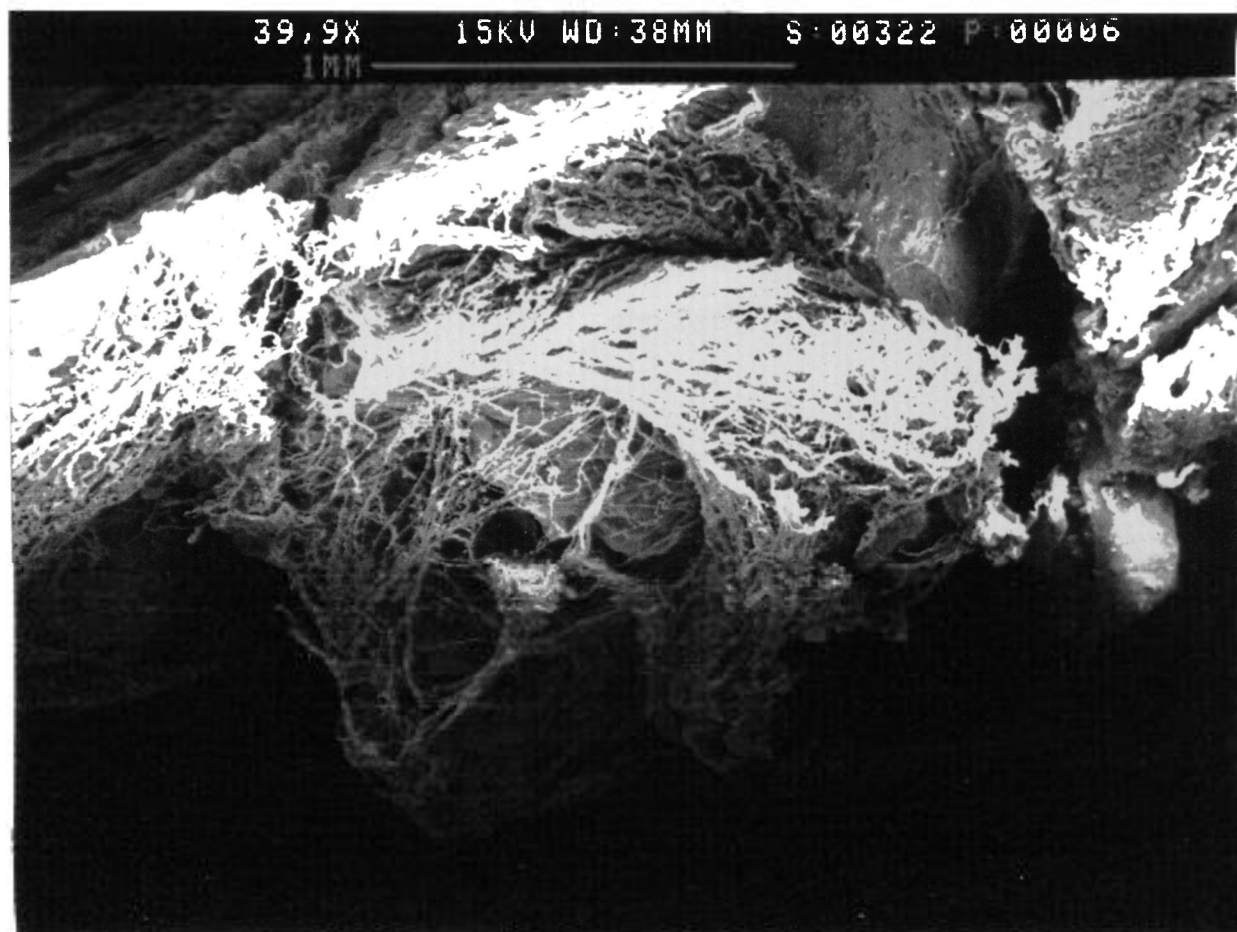
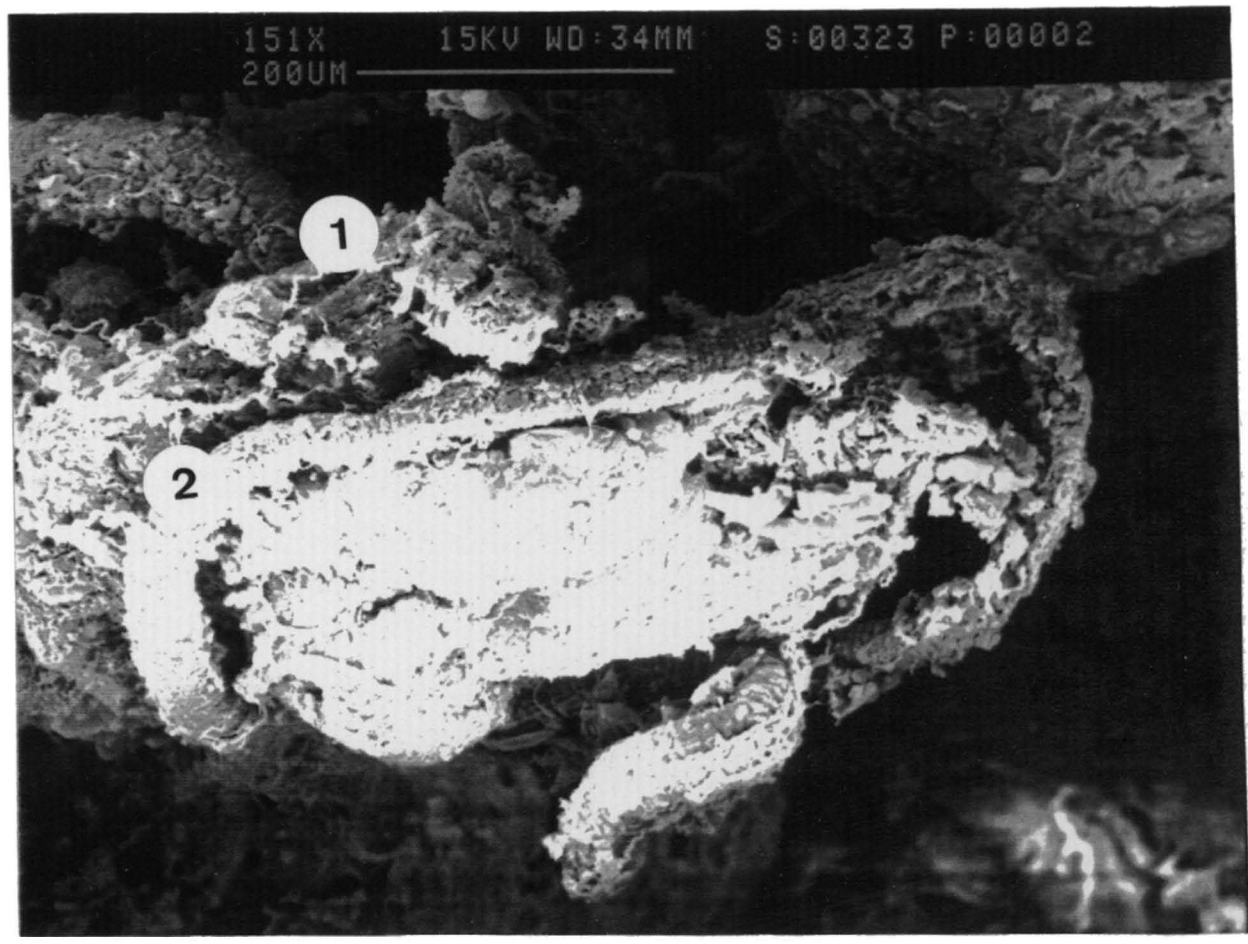


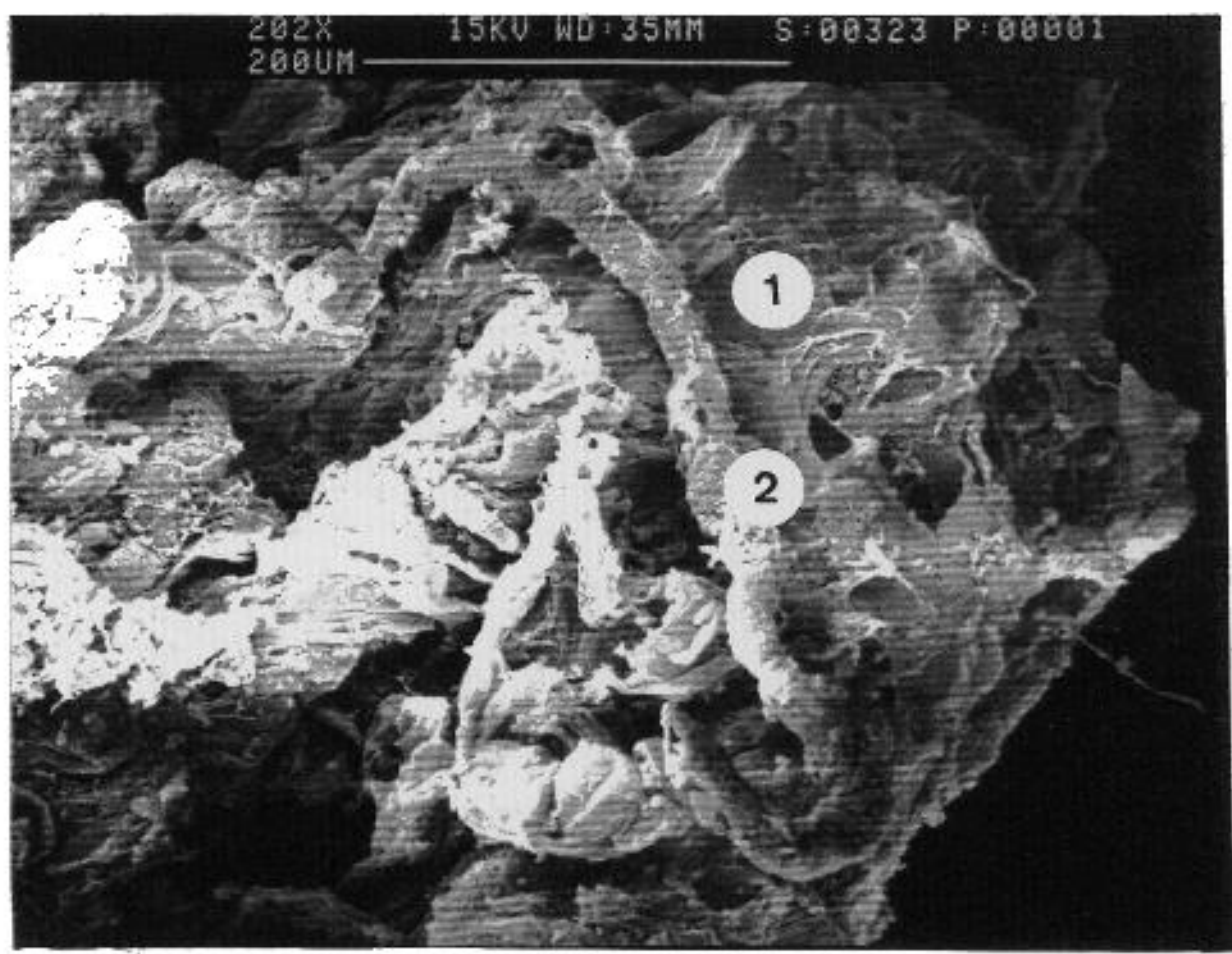
Fig. 91. Superficie externa de la mucosa de una vejiga urinaria afecta por Esquistosomiasis.

A/ (1 y 2) Tremátodos.

B/ (1) Superficie mucosa con células epiteliales queratinizadas. (2) Tremátodo.



A



B

DISCUSSION

Los mecanismos carcinogénicos de cierto tipo de neoplasias son desconocidos por lo que se plantean, desde el punto de vista clínico y experimental, estudios que sirven como modelo para dilucidar las correlaciones que existen entre las lesiones histopatológicas y los factores etiológicos.

Entre estos modelos, los carcinomas de urotelio ocupan el tercer lugar de interés después de los de piel y aparato respiratorio, y ello debido a la facilidad de su estudio.

A este interés se añade la pluripotencialidad neoplásica del urotelio que puede dar lugar a un amplio espectro de diferenciación celular, no solamente desde el punto de vista morfológico (carcinoma transicional, carcinoma escamoso y adenocarcinoma) sino también en cuanto a su grado de anaplasia y estadio evolutivo. Además la facilidad de acceso al material clínico y experimental y el interés creciente de ciertos factores de riesgo, tales como el tabaco, agentes industriales (anilinas) y ciertos medicamentos analgésicos (fenacetina), lo sitúan en la actualidad epidemiológica.

A parte de estos posibles agentes se sabe que la predisposición neoplásica puede estar correlacionada con ciertos agentes infecciosos, tales como:

<u>Enfermedad</u>	<u>Localización o Tipo de cáncer</u>
Virus Epstein-Barr	Linfoma
Virus hepatitis B	Hígado
Virus Herpes simple	Cervix y pene
Parásitos intestinales	Linfoma
Malaria	Linfoma
Orquitis urliana	Testículo
Osteomielitis	Piel
Esquistosomiasis	Vejiga, Hígado, Linfoma
Sifilis	Lengua
Tuberculosis	Pulmón

Tomado de GENTILE (1985)

Si bien el papel de la Bilharzia en la etiología del cáncer de vejiga ha sido objeto de controversia, existe una correlación evidente con cierto tipo de tumores. Así por ejemplo, se ha relacionado el linfoma folicular de bazo con el *Schistosoma mansoni* (ANDRADE y ABREU, 1971), con el cáncer colorrectal (EARNSHAW y cols., 1982), carcinoma hepatocelular (CHEEVER, 1978) y carcinoma de vías biliares (GREENWALD y cols., 1981).

En el caso del *Schistosoma japonicum* tal infestación se ha asociado con la producción de hepatomas (NAKASHIMA y cols., 1975).

Con respecto al cáncer de vejiga DIMMETTE y cols. 1956 establecieron una clasificación de carcinomas de vejiga urinaria en relación con la esquistosomiasis.

KUNTZ y cols (1971,1972,1974,1975) demuestran que el *Schistosoma intercalatum* es capaz de producir lesiones neoproliferativas en la vejiga urinaria de monos y marsupiales infestados experimentalmente. A iguales conclusiones llegan CHEEVER y cols. (1976) mediante la infestación experimental de monos.

Sin embargo, la mayor parte de la información que se posee parece implicar al *Schistosoma haematobium* como principal responsable de lesiones tales como hidronefrosis (POWELL y cols., 1968), teratoma ovárico (GIGASE y VANDER PUTTE, 1980) y cáncer de vejiga (ISHAK, 1967; KUNTZ y cols., 1972 y 1975, SKRAWANEK y WALSH, 1981; HICKS, 1983).

Desde FERGUSON (1911) diferentes autores han señalado la correlación histológica entre esquistosomiasis y cáncer:

- * Dimmette y cols. (1956)
- * Mustacchi y Shimkim (1958)
- * Hashem (1961)
- * Ishak (1967)
- * Kuntz y cols. (1971, 1972, 1975)
- * El Sebai (1978)
- * Brand (1979)
- * Skrabanek y Walsh (1981)
- * Hicks (1983)

MOSTOFI (1967) en su libro *Bilharziasis* reseña un amplio estudio sobre las lesiones malignas asociadas con esta parasitación, quedando establecida como cierta tal correlación a partir de entonces.

Sin embargo llama poderosamente la atención que procesos sépticos repetidos que ocurren clínicamente en la vejiga no se comporten como agentes oncogénicos. Así, infecciones bacterianas repetitivas por *E. Coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratias*, etc. e incluso otras como la Tuberculosis, que da lugar a reacciones inflamatorias con lesión granulomatosa, a pesar de su larga evolución nunca se han correlacionado con la inducción de neoplasias.

Por otra parte con respecto al posible papel de los virus parece ser que, en el caso de neoplasias de la vejiga, éstos pudieran actuar sobre el genoma celular dando lugar a la estimulación de oncogenes. Muchos de los estudios de bioingeniería se orientan sobre este particular.

La Esquistosomiasis parece ser el principal agente infeccioso que se correlaciona con el cáncer de vejiga.

Los aspectos endémicos de la enfermedad en ciertas áreas de la población han sido señalados por MAKAR (1955), SHAMMA y cols. (1965) y más recientemente quedan resumidos en la publicación de la OMS (1985).

En el caso del cáncer de vejiga la característica epidemiológica más importante es que afecta a pacientes jóvenes (KAMEL y ATTAR, 1962; EL SEBAI 1978; SCHWARTZ, 1981) en áreas endémicas. En este sentido EL-SEBAI (1977) señala una incidencia del 27.6% en el registro del Instituto del Cáncer de El Cairo, sobre un estudio de 11.000 pacientes.

En nuestro caso, aún cuando no podemos hablar de zona endémica en el área del Maresme, el estudio realizado por ALVAREZ y cols. (1985) en un total de 23 pacientes no pudo objetivar lesión histológica sugestiva de cáncer a pesar del diagnóstico de Esquistosomiasis.

Cabe plantearse por tanto que aún cuando la correlación parece manifiesta, un factor importante es el tiempo de evolución. Se considera que este periodo de latencia ha de ser superior a 20 años, razón por la cual creemos que nuestros pacientes no han tenido tiempo para generar la lesión neoplásica. Sin embargo, ésto no justificaría por sí sólo la lesión neoplásica puesto que se han detectado tumores vesicales en pacientes de 7 años afectos de Esquistosomiasis (KAMEL y ATTAR, 1962).

Desde el punto de vista histológico parece existir una predisposición a la diferenciación escamosa frente al carcinoma transicional, el más habitual dentro de las neoplasias uroteliales. Es de destacar esta selectividad de diferenciación tumoral por parte del Schistosoma (HICKS y cols., 1980).

En cuanto a la secuencia de lesiones histopatológicas parece existir una fase de lesiones inflamatorias proliferativas que darían lugar a metaplasia escamosa debida a un proceso irritativo por la presencia de huevos (LUCAS, 1982) siendo la fase previa en la mayoría de carcinomas escamosos. No obstante, diferentes autores

han discutido esta secuencia (EL BOLKAINY y cols. 1972; GILLMAN y PRATES, 1962).

Una respuesta del urotelio frente al agente tóxico es la tendencia a la metaplasia escamosa y/o glandular, así como los nidos de Von Brunn, sin que ello suponga como han sugerido algunos autores una lesión preneoplásica. Todas estas entidades histopatológicas se han podido detectar en nuestro material y han sido valoradas como una respuesta inespecífica de la acción tóxica del parásito, pero no exclusiva de él.

Trás revisar la iconografía y experiencias de MOSTOFI (1967) y KHAFAGHI y cols. (1972) ,sus resultados sugieren que las respuestas del urotelio con respecto a su potencialidad neoplásica dependan de factores específicos hoy todavía desconocidos.

Hemos comprobado la fase inflamatoria en las muestras de esquistosomiasis asociada a veces a lesiones de metaplasia escamosa, en ausencia de carcinomas bien diferenciados. Por otra parte hemos podido comprobar lesiones escamosas bien diferenciadas sin metaplasia y con la presencia de huevos calcificados.

Si bien no se descarta que pueda formar parte de un proceso secuencial: inflamación-metaplasia-carcinoma, pensamos que sería más bien un fenómeno de respuesta individual frente a la parasitación, más que una respuesta al ciclo del parásito.

En este sentido, con huevos calcificados hemos visto lesiones proliferativas bien diferenciadas o incluso anaplásicas. Para

CHRISTIE y cols. (1986) tal tipo de lesión vendría condicionada por la concentración de huevos por área de tejido, lo cual generaría de forma muy local un fenómeno irritativo que condiciona de forma rápida la cronobiología del tumor.

En resumen el parásito sería capaz de desencadenar el proceso carcinogénico tanto por actuar como un cuerpo extraño, tal como ocurre con el asbesto (BRAND y BRAND, 1980) como a través de múltiples factores propios de un organismo vivo, actuando como agente iniciador o promotor de la carcinogénesis.

Otros autores han correlacionado el mecanismo patogénico con la bacteriuria que se produce en los enfermos parasitados por *Schistosoma*, capaz de generar gran cantidad de nitrosaminas que serían las que realmente originarían la lesión neoplásica (HILL, y HAWKSWORTH, 1972; LAUGHLIN y cols. 1978; HICKS, 1983). Dicho concepto recibe el nombre de "*teoría de la nitrosamina*".

Si bien es cierto que existe una alta incidencia entre bacteriuria e infestación, en otras lesiones tales como las de bacteriurias crónicas de larga evolución en las litiasis coraliformes, no parecen estar asociadas al proceso carcinogénico. Por otro lado, en las neovejigas y derivaciones urinarias de la ureterosigmoidostomía, en las que el ambiente es séptico, todavía se discute si serían o no causa de neoplasias.

Ciertos factores enzimáticos se han implicado en la génesis de estos tumores de vejiga como sucede con enzimas hidrolíticos (Beta-glucuronidasa), y en la excrección de metabolitos del triptófano (FRIPP, 1960; TROUT y cols., 1962).

El papel de la genotoxicidad del *Schistosoma* ha sido resumido por GENTILE (1985), quién propone las siguientes explicaciones para la relación entre esquistosomiasis y cáncer:

1. Reacción fibrótica debida a la acción carcinogénica de los huevos que actuarían como cuerpos extraños.
2. Presencia de toxinas debidas al *Schistosoma*.
3. Disminución de la respuesta inmune.
4. Reacción inflamatoria crónica y alteración de la barrera mucosa a otros carcinógenos.
5. Estasis urinaria en la vejiga secundaria a la fibrosis que facilitaría el contacto del agente tóxico con la mucosa vesical.
6. Procesos sépticos con tendencia alcalina.
7. Presencia de carcinógenos endógenos o exógenos en las vejigas esquistosómicas.
8. Formación de nitrosaminas.

Es evidente que la mayoría de estas explicaciones pueden contribuir a completar un mayor conocimiento del proceso carcinogénico aunque ninguna de ellas sirva para proponer el posible papel de los carcinógenos en la lesión.

Con respecto a los carcinógenos endógenos o exógenos, éstos podrían ser introducidos en las vejigas infestadas de distinta forma:

- * Alteración del metabolismo del triptófano por la infestación.

- * Incremento de otros metabolitos carcinogénicos.

- * Factores propios del parásito o de sus huevos, con acción carcinogénica (antígenos somáticos y de superficie, infecciones bacterianas concomitantes).

- * Invasión bacteriana secundaria que facilitaría la lesión del parásito, aumentando la proliferación celular. SHAWKY y cols (1979 y 1985) han detectado factores mutagénicos en poblaciones bacterianas de vejigas parasitadas por Schistosoma.

Todos los autores coinciden en señalar que los huevos del parásito son el principal agente desencadenante de la toxicidad, debido a "*la creencia*" de que sólo esta fase del ciclo puede darse en la vejiga.

Nosotros consideramos por los datos aportados que la presencia del helminto en la vejiga es una posibilidad a tener en cuenta de cara a valorar la evolución maligna del proceso. Más adelante al tratar del ciclo parasitológico ampliaremos este tema.

Según los estudios de MOSTOFI (1956) la distribución histotopográfica de las lesiones neoplásicas de urotelio se sistematiza fundamentalmente en:

	<u>Superficial</u>	<u>Infiltrante</u>
- Región trigonal, perimeática y cuello	9%	9%
- Trígono y otras áreas	36%	46%
- Extratrigonal	55%	45%

Esta distribución evaluada sobre 2.611 pacientes muestra una mayor predisposición de afección trigonal en el caso de tumores vesicales infiltrantes.

Esta dato sugiere que en la reacción neoplásica el sustrato morfológico de la vejiga interviene en el tipo de neoplasia, posiblemente en las regiones en las que se da la lesión infiltrante la irrigación vascular es más abundante. Bien es cierto que toda neoplasia comporta en muchos casos un factor angiogénico.

Con respecto al mecanismo carcinogénico de la infestación por *Sch. haematobium* es evidente que las zonas bien vascularizadas facilitan la distribución de los parásitos y por tanto el factor tóxico-irritativo de los huevos es mayor. Este es el motivo por el cual cuando se hace referencia por primera vez a la asociación de bilharziosis y cáncer vesical (FERGUSON, 1911) ya le llama la atención que el tumor en la mayoría de los casos crece a expensas de la pared posterior vesical y tan sólo en 3 de 40 casos se origina en la cara anterior.

Aunque de forma indirecta este hecho sirve para destacar que el urotelio vesical posee características biológicas e histopatológicas propias con respecto al urotelio superior, sin

embargo hemos de tener en cuenta que éste también está bien vascularizado.

Todo esto plantea una serie de cuestiones aún hoy no resueltas, una de las cuales es si la orina o sus componentes serían un factor carcinogénico a tener en cuenta.

Si así fuera, en el caso de las parasitaciones descritas en el urotelio de rata, las lesiones de infestación que son intraepiteliales tendrían más posibilidad de proliferación neoplásica por su contacto directo con la orina, hecho que no se observa.

El hecho de que las lesiones neoplásicas inducidas por el *Schistosoma haematobium* sean siempre del tipo del carcinoma escamoso hace pensar que de alguna forma la potencialidad del urotelio referida por MOSTOFI (1954), esté dirigida a expresarse en un tipo celular. Posiblemente esta selectividad se relaciona con mecanismos muy específicos de la célula que puedan implicar a su material genético.

En relación con la biología del cáncer de vejiga, recientemente parece centrarse el interés a nivel de la genética celular. En 1982 COOPER y cols. y posteriormente en 1985 BARBACID y cols. señalaron la existencia en diferentes tipos de tumores de más de 20 oncogenes. Estos oncogenes han sido definidos como porciones transformadas del genoma normal de una célula, capaces de inducir tumores por modificaciones a nivel molecular.

En particular, en el caso de los tumores de vejiga se han encontrado oncogenes de la familia ras (DER y cols., 1982; PARADA y cols., 1982; SANTOS y cols., 1982). Concretamente se han identificado 3 oncogenes ras (*H*, *K*, y *N-ras*) cada uno de los cuales

está localizado en una parte del genoma que corresponde a un cromosoma distinto. Así el K-ras se localiza en el cromosoma 12 y es similar u homólogo del gen transformado por el virus del sarcoma de Kirsten. El H-ras se localiza en los brazos cortos del cromosoma 11 y el N-ras en el cromosoma 1.

La activación de estos genes se sabe que puede estar producida por la exposición a carcinógenos (GUERRERO y cols, 1985).

Pensamos que sería muy interesante poder detectar dentro del ciclo del parásito productos específicos que justifiquen la toxicidad a nivel genético. En este sentido la cronicidad del proceso de parasitación justificaría la persistencia del tóxico para inducir transformaciones a nivel del genoma.

A la vista de todo lo expuesto pensamos que la génesis de la lesión neoplásica podría entenderse por el siguiente mecanismo:

1. Presencia de los huevos de *Schistosoma haematobium* en el lugar de la lesión.
2. Características propias del lugar de la lesión como su vascularización que condiciona el acceso del parásito a éste lugar.
3. La precocidad de las lesiones inducidas en el urotelio como hiperplasia, metaplasia, etc.

Si además se dan otras condiciones como:

4. Puesta o presencia de huevos por unidad de superficie infestada, lo que incrementa la carga genotóxica.
5. Reinfestaciones que mantienen la cronicidad del proceso.
6. Neovascularización por factores angiogénicos.

7. Alteraciones evidentes del infiltrado celular.

Además de todos estos factores pensamos que el papel de la orina está simplemente en relación con la acción mecánica de distensión de las paredes que condicionaría la labilidad de un tejido afecto facilitando vías de acceso a la neovascularización, diseminación y a la infección.

Si a todo ello se añade además un factor infeccioso y/o tóxico esto condiciona una incidencia de factores irritativos que actuarían como cofactores entre sí, determinando la acción carcinogénica.

En este sentido las experiencias de HICKS y cols. (1980 y 1983) llevadas a cabo en monos a los que se administraron nitrosaminas, muestran que el *Schistosoma haematobium* actúa como un co-carcinógeno a largo plazo.

La curación parasitológica no quiere decir a la vista de todo lo expuesto que se haya detenido el proceso de carcinogénesis y por lo tanto los datos clínicos pueden decirnos en que fase se encontraba este proceso. Así pues independientemente de los factores diagnósticos (*citología, serología y biopsia*), los datos clínicos son muy útiles de cara a establecer un pronóstico en el factor de riesgo carcinogénico.

Las imágenes radiológicas de vejiga en porcelana evidencian una vejiga altamente sometida a este factor tóxico. Las imágenes hiperémicas detectadas en la observación endoscópica indican que se mantiene la inestabilidad del urotelio.

Bajo este punto de vista consideramos que el parásito actúa como cofactor primordial de la carcinogénesis, aunque no el único, siendo sin embargo muy selectivo en cuanto al tipo de tumor (carcinoma escamoso).

La localización intramural de los huevos dentro del ciclo del parásito, concretamente a nivel del corion en el caso de *Schistosoma*, plantea una serie de cuestiones histopatológicas tales como:

* Localización del foco emisor (parásito adulto).

* Ulterior evolución de los mismos dentro del ciclo del parásito.

Está bien establecido que la entrada al interior del organismo se realiza a través de cercarias que atraviesan la piel transformándose en esquistosómulos, y es éste el que por vía hemática completaría el ciclo hasta la fase de gusano adulto, localizándose finalmente en los plexos perivesicales desde donde emitiría huevos que se localizan en el espesor del órgano. Sin embargo, es sorprendente el trofismo hacia estos vasos perivesicales y no sobre otros de la economía, lo cual no se justifica por bases anatómicas. Igual comparación podría establecerse para otros *Schistosomas* selectivos de otros sistemas venosos corporales, así el *S. mansoni* y *S. japonicum* a nivel mesentérico. La razón de este trofismo selectivo hacia la vascularización vesical es desconocida.

Otra cuestión no resuelta se plantea en el caso del *Trichosomoides crassicauda*, en el cual se ignora como acceden las formas adultas al interior de la vejiga.

En definitiva, nos encontramos frente a un urotelio vesical que reacciona de forma distinta frente a la parasitación, que en el

caso del S. H. se localiza a nivel del corion y en el T.C. a nivel del epitelio. La localización a nivel del corion tiene como consecuencia una displasia del tejido epitelial, que junto con un factor tóxico inflamatorio y en ocasiones infeccioso, degenera en lesiones neoplásicas de tipo carcinoma escamoso.

Por el contrario, la localización intraepitelial del T.C. sorprendentemente no parece afectar de forma grave a este epitelio.

Esto nos lleva a pensar que la localización intracorial posiblemente afecta al "*mecanismo nutricional*" del epitelio. Con probabilidad la unión corio-epitelial representa el soporte morfológico y funcional del trofismo normal del urotelio. Cuando esta unidad está sometida a factores tóxico-irritativos, como es el caso de la parasitación, se compromete de forma notable este trofismo.

El hecho de que se encuentren lesiones histopatológicas localizadas a nivel del corion tales como cistitis folicular, neovascularización, fibrosis y granulomas bilharzianos, apoya que exista una respuesta por parte del mismo.

Probablemente la reiteración del proceso tóxico debida a la parasitación decanta el equilibrio hacia fenómenos degenerativos por incompetencia de la unidad corioepitelial.

Ello se justifica por la presencia de focos de huevos en distintas fases de actividad (calcificados, activos o viables, etc.).

El análisis de las lesiones histopatológicas desde fases iniciales de la parasitación sugiere que en una primera etapa la lesión histopatológica sea la metaplasia escamosa.

Posiblemente la respuesta celular del urotelio da lugar a un fenotipo metaplásico porque la lesión tóxica no ha alterado todavía gravemente el genoma celular. Si el fenómeno tóxico persiste porque la parasitosis se hace crónica, el genoma acabaría por alterarse irreversiblemente, dando lugar a un proceso de desdiferenciación con neoplasia. Es probable que la acción sobre el material genético se realice mediante la activación de oncogenes.

Desde el punto de vista epidemiológico hemos de decir que si bien se trata de un tipo de enfermedad que no es endémica en nuestro país, las corrientes inmigratorias actuales y los viajes turísticos posibilitan el que pueda detectarse dicha patología en nuestros hospitales.

Aún cuando la sintomatología referida (hematuria y síndrome miccional) sea inespecífica y común a otros tipos de afección urológica, la edad de presentación (*individuos jóvenes*) duración del proceso y el constatar la residencia o estancia temporal en un área endémica, nos previenen que pueda tratarse de esta parasitación.

Las características propias de estos enfermos en nuestro medio, como suelen ser jóvenes africanos inmigrados en edad laboral o españoles que han residido temporalmente en áreas endémicas, hace que la posibilidad de detectar lesiones muy evolucionadas, como serían ureterohidronefrosis con insuficiencia renal o carcinomas escamosos, sea al menos poco probable, y de ahí que en toda la literatura nacional sólo se refiere un caso de carcinoma (MARTINEZ TORRES y cols., 1986) y dos casos que han

requerido cirugía por uropatía obstructiva (RODRIGUEZ RUBIO y cols., 1985; y ALVAREZ-VIJANDE y cols., 1985).

Otros tipos de manifestaciones clínicas, entre las que se encuentran las litiasis, pielonefritis, cólicos nefríticos y rectorragias sí las hemos podido detectar, a pesar de la corta serie de pacientes que hemos tratado.

No hemos tenido oportunidad de constatar la existencia de la llamada "*fiebre de Katayama*" (STUIVER, 1984), que ocurre en visitantes (no inmunizados) en áreas endémicas, a pesar de diagnosticar la esquistosomiasis a 3 españoles.

La eosinofilia, tal como muestra nuestro estudio, suele estar presente y está más elevada cuanto más reciente haya sido la infestación, lo que está de acuerdo con otros autores, si bien en nuestros pacientes puede estar potenciada por la presencia de otras parasitosis. Se ha referido que esta eosinofilia puede tener un cierto valor predictivo de resistencia a las reinfestaciones una vez realizado el tratamiento (HAGAN y cols., 1985).

El estudio radiológico de nuestros pacientes nos ha permitido observar una gran variedad de alteraciones morfológicas, como calcificaciones vesicales y litiasis en la radiología directa. La urografía endovenosa mostró signos de ectasia ureteral, defectos de replección vesicales, uropatía obstructiva por estenosis ureteral, necrosis caliciales así como otras de menor trascendencia.

A pesar de que nuestra serie es limitada comparada con otras muchas referencias o tratados específicos, (LUCAS y cols., 1966; POWELL y cols., 1968; GHONEIM y cols., 1971; LEHMAN y cols., 1973; CHATELAIN, 1977; HANASH y cols., 1981; CUTAJAR,

1983; AL-SHUKRI y ALWAN, 1983; ELEM 1984; ABDEL-HALIM, 1984; ABDEL-HALIM y col., 1985; WILKINS y GILLES, 1987; VON LICHTENBERG y LEHMAN, 1988) el que hayamos podido objetivar tal variedad de patología está en relación con las manifestaciones propias de esta enfermedad granulomatosa y el que nuestro Hospital actuó como centro de referencia al haber recibido varios casos desde otras clínicas y algún paciente sin diagnóstico tras múltiples exploraciones al no pensar en esta patología.

Otras exploraciones como ultrasonidos, tomografía axial computarizada (TAC) y radioisotópicas no fueron necesarias para el estudio de nuestros pacientes (OYEDIRAN y cols., 1975; NAUDE, 1984; PAWARD y ABDEL-DAYEN, 1984; DEGREMONT y cols., 1985; JORULF y LINDSTEDT, 1985; DITTRICH y DOEHRING, 1986; BULLI y cols., 1986; BISSADA y MORCOS, 1989).

El examen parasitológico del sedimento urinario ha mostrado ser la técnica más sencilla y efectiva para el diagnóstico de confirmación, y es sin duda lo que permite de forma categórica etiquetar el proceso (EDINGTON y cols., 1970; WARREN, 1973; PUGH y GILLES, 1978; FELDMEIER y cols., 1979; HANASH y cols. 1981; GILLES, 1982; WILKINS y cols., 1984; BALANZO y cols., 1984; ALVAREZ, 1985; BEAVER, 1986; SHIPKEY, 1986; von LICHTENBERG y LEHMAN, 1988).

El examen cistoscópico permitió familiarizarnos con lesiones características como los "*parches arenosos*" (Sandy-patches), si bien estas lesiones endoscópicas pueden llegar a presentar el diagnóstico diferencial con otras lesiones granulomatosas o incluso sospecha de neoplasias (CHATELAIN, 1977; ABDEL-SALAM y EHSAN, 1978; HANASH y cols., 1982).

Creemos que las exploraciones endoscópicas no se han de prodigar para evitar sobreinfecciones bacterianas, al igual que afirman otros autores (von LICHTENBERG y LEHMAN, 1988). Sin embargo éstas nos han permitido el estudio del material de parasitación mediante biopsia vesical, que confirmó el diagnóstico en algunos casos en los que el sedimento urinario era negativo a huevos del parásito (ALVES, 1958; MOSTOFI, 1967; CHRISTIE y cols., 1986).

El tratamiento se ha simplificado y conseguido mayor efectividad tras el advenimiento del Praziquantel, que hubo de ser facilitado por el Departamento de Medicación Extranjera.

La garantía de curación parasitológica se obtuvo mediante la confirmación de excreción de huevos no viables, mejoría o resolución de las alteraciones radiológicas y el descenso en los niveles o tasas de eosinofilia.

Ya hemos referido que esta patología o parasitación por *Schistosoma haematobium* no es endémica en Europa, por ausencia del vector u hospedador intermedio (*Bullinus truncatus*).

Es cierto que no se ha descrito ningún caso de endemia en España, salvo el referido por MARTIN SANCHEZ (1943) en la isla de la Palma en un paciente que el consideraba de afectación autóctona, pero sin confirmar.

Todos los casos de *Schistosoma haematobium* descritos en la literatura nacional se realizaron sobre un único caso en pacientes africanos (BILBAO, 1897; SANCHEZ COVISA, 1922; LOPEZ DE NEYRA, 1940; OTERO, 1949; ESTRADA y cols., 1980; ROA y cols., 1980; GELABERT y cols., 1982; MENSA, 1982; RODRIGUEZ y cols., 1985; VALDIVIA y cols., 1986; MARTINEZ y cols., 1986;

CASTIÑEIRAS y cols., 1987; BURGOS y cols., 1987; DEVESA y cols., 1988) y tan solo con un número apreciable TRILLA y cols., 1983 (9 casos), BALANZO y cols., 1984 (41 casos entre *S. haematobium* y *S. mansoni*) y los 23 casos referidos por nosotros (ALVAREZ y cols., 1985) siendo la mayoría africanos y tan sólo 6 españoles contagiados con motivo de un viaje turístico.

Ahora bien, la existencia de un foco endémico en el sur de Portugal (Estoi-Algarve), donde FRAGA DE AZEVEDO (1948) constató la existencia de 23 pacientes todos nativos, actuando de hospedador intermedio el *Planorbium metidjensis* (FRAGA DE AZEVEDO, 1969) nos indica que ha sido posible su implantación en Europa. La erradicación posterior del mismo foco (FRAGA DE AZEVEDO, 1966) no nos ha de hacer pensar que ha concluido el problema.

Hemos revisado los distintos tipos de caracoles existentes en la malacología de Cataluña. HAAS (1929) en su tratado sobre "*Fauna malacológica terrestre y de agua dulce de Cataluña*" muestra la existencia de una variedad *Bulinus contortus* (descrita por BOFILL, HAAS, AGUILAR-AMAT, 1921) y declara que se trata de una especie circummediterránea, hallada en Cataluña en las aguas estancadas del litoral desde Barcelona (estanque del Remolá-Prat del Llobregat) hasta la región de Gerona (Púbol).

YAMAGUTI (1975) reseña una descripción de ADAMS (1934) donde señala que el vector del *Schistosoma haematobium* en Irak es el *Bulinus truncatus* var. *contortus*, entre otros.

BROWN (1980) también señala la existencia de caracoles tipo *Bulinus* en Barcelona y Gerona.

BECH (1983) describe como existentes en la actualidad en Cataluña varias especies pertenecientes a la familia PLANORBIDAE:

- *Bulinus contortus*.

- *Planorbis planorbis*.

- *Planorbis carinatus*.

Por lo tanto, la existencia en nuestro medio de caracoles similares a los descritos como huéspedes intermedios del S. H. podría hacernos pensar que la parasitación de estos puede llegar a producirse si se dan las condiciones ecológicas apropiadas.

Sabemos, por otra parte, que la presencia de *Schistosoma bovis* en nuestro país es cierta (SANCHEZ BOTIJA, 1954; SIMON VICENTE, 1969; RAMAJO MARTIN, 1972) y ésto quiere decir que también existen caracoles huéspedes intermedios de éstos.

Si bien la hibridación entre distintas especies de *Schistosoma* es posible (TAYLOR, 1970; WRIGHT y ROSS, 1980) es improbable que esta se de de forma espontánea en nuestro medio.

Existen diferentes posibilidades de parasitación ante un caracol determinado, y así lo refiere en un interesante artículo de revisión de CERVELLE-ZONCA (1987) donde se muestra como en áreas donde existen varios moluscos el miracidio tiene predisposición hacia un molusco vector (COMBES y MONE, 1987), pero que puede intentar parasitar otros (COMBES y MONE, 1983; LARACUENTE y cols., 1979; MONE y COMBES, 1986).

Sabemos que el hiesped intermedio varía considerablemente de unas regiones a otras, y en el caso de coexistir desplazan unos a otros por circunstancias ecológicas.

Además hemos de tener en cuenta que una variante de esta enfermedad (*Schistosoma mansoni*) no era endémica en América y hoy afecta a un gran número de personas en América Central y Sudamérica, tras haber parasitado un tipo apropiado de caracol.

CONCLUSIONES

1. La esquistosomiasis es una enfermedad detectable en nuestro medio, debido a las actuales corrientes inmigratorias y al aumento de viajes a zonas endémicas.

2. El diagnóstico de la enfermedad exige tener en cuenta las manifestaciones clínicas, conocimientos epidemiológicos sobre las áreas de endemia y se confirma mediante estudios radiológicos de elevada sensibilidad y examen parasitológico de orina, que detecta la presencia de huevos del parásito, de especificidad absoluta.

3. La presencia de eosinofilia, tanto más elevada cuanto más reciente haya sido la infestación, es un reflejo de los mecanismos inmunes del organismo frente a la parasitación.

4. Para valorar la actividad carcinogénica que puede desarrollarse a nivel urotelial, ha sido válido el estudio comparativo de dos tipos de parasitación: a/ *Trichosomoides crassicauda*, a nivel intraepitelial, b/ *Schistosoma haematobium* a nivel subepitelial.

5. El *Trichosomoides crassicauda* no induce lesiones carcinomatosas en el urotelio de la rata (Sprague-Dawley). Las lesiones papilares producidas experimentalmente corresponden a fenómenos de hiperplasia severa propios de dicha especie.

6. Los huevos de *Schistosoma haematobium* tienen capacidad de inducir lesiones tumorales bien diferenciadas actuando como principal co-carcinógeno, favorecido por un largo período de evolución y ulteriores reinfestaciones.

7. Las lesiones uroteliales producidas por *Schistosoma haematobium* presentan unas características histopatológicas

propias. Inespecíficas cuando se altera el fenotipo celular transformándose en metaplasia y específicas cuando por alteración del genoma es capaz de desarrollar carcinomas escamosos.

8. La localización histotopográfica más frecuente de las lesiones por *Schistosoma haematobium* es la base vesical, lo cual se debe a la ubicación específica de los tremátodos y a una mayor puesta de huevos por área de tejido. El desarrollo de lesiones carcinomatosas sobre esta área se debe a la mayor carga genotóxica, a factores característicos del corion a este nivel y a factores angiogénicos.

9. La presencia de determinados factores que afectan a la vejiga (infecciones, nitrosaminas y déficits carenciales) de enfermos afectados de esquistosomiasis pueden actuar como co-carcinógenos y potenciar el desarrollo neoplásico.

10. La correlación de los hallazgos histológicos y morfológicos de ambos ciclos parasitarios ha sido posible mediante el uso de técnicas propias que han permitido el examen secuencial mediante microcopia óptica y microscopía electrónica de superficie. Esto ha aportado datos originales en cuanto a la relación del parásito con el tejido que lo alberga. Se destaca como hallazgo significativo la presencia de tremátodos en el espesor de la pared vesical.

11. El estudio de la unidad corioepitelial mediante la comparación del modelo experimental con la parasitación humana por *Schistosoma haematobium*, nos permite establecer un gradiente histopatológico en todas las lesiones inducidas.

12. La secuencia del proceso carcinogénico vesical asociado a la parasitación por *Schistosoma haematobium* está en relación con:

a/ Presencia de una concentración elevada de huevos de *Schistosoma haematobium* en el lugar de la lesión.

b/ Características propias del lugar de la lesión, como es su vascularización que condiciona el acceso del parásito.

c/ Precocidad de las lesiones inducidas en el urotelio como hiperplasia y metaplasia escamosa y glandular.

Si además se dan otras condiciones como:

d/ Gran carga genotóxica por unidad de superficie infestada.

e/ Reinfestaciones que mantienen la cronicidad del proceso.

f/ Alteraciones evidentes del infiltrado celular y cambios en la respuesta inmune.

Por último, todos estos factores pueden ser potenciados por:

h/ Factores tóxico-irritativos presentes en la orina como infecciones, nitrosaminas y metabolitos del triptófano.

13. A pesar de ser improbable su implantación en España como foco endémico, la presencia de caracoles con cierta similitud a los hospedadores intermedios de otras regiones endémicas y el análisis de los factores epidemiológicos de esta enfermedad, hace que debamos tomar medidas de control sanitario mientras no se descarte con seguridad absoluta esta posibilidad.

Lineas futuras de investigación:

Debido a la complejidad de esta patología , para algunos definida como "*La mayor enfermedad del mundo, con pocos signos de esperanza*", nos lleva a creer necesarias nuevas líneas de trabajo que permitan:

- * Identificar sustancias o metabolitos de excrección miracidiales con el fin de detectar su actividad oncogénica.

- * Determinar mediante estudios experimentales si es posible la parasitación de los caracoles presentes en nuestro medio.

- * Obtener información de la estructura y cubierta parasitaria que posibilite el desarrollo de vacunas al modular la respuesta inmune.

Todo esto contribuirá a evitar que una patología específica como el carcinoma escamoso se sume a uno de los mayores retos oncológicos de la civilización occidental, que es el carcinoma transicional de vejiga.

BIBLIOGRAFIA

ABDEL-HALIM, R.E.: "Bilharzial uropathies and a scheme for primary medical care". Br. J. Urol., 56: 13-16. 1984.

-ABDEL-HALIM, R. E.; AL-MASHAD, S. and AL-DABBAGH, A.: "Fluoroscopic assessment of bilharzial ureteropathy". Clinical Radiology, 36: 89-94. 1985.

-ABDEL-SALAM, E. and EHSAN, A.: "Cystoscopic picture of Schistosoma haematobium in Egyptian children correlated to intensity of infection and morbidity". Am. J. Trop. Med. Hyg., 27: 774-778. 1978.

-ABDEL-TAWAB, G.A.; ABOUL-AZM, T.; EBIED, S.A.; EL-TOUKHY M.A., ABDEL-HAMIED, H.A.; EL-KHOLY Z.A. and EL-SHARAKY A.S.: "The correlation between certain tryptophan metabolites and the N-nitrosamine content in the urine of bilharzial cancer patients". J. Urol., 135: 826-830. 1986.

-AL-ADNANI, M.S. and SALEH, K.M.: "Extraordinary schistosomiasis in Southern Iraq". Histopathology, 6: 747-752. 1982.

-AL-HUSSAINI, M. and McDONALD, D.F.: "Lack of urothelial topical tumorigenicity and Cotumorigenicity of Schistosome Ova in Mice". Cancer Res., 27: 228-229. 1967.

-AL-SHUKRI, S. and ALWAN, M.H.: "Bilharzial strictures of the lower third of the ureter: A critical review of 560 strictures". Br. J. Urol., 55: 477-482. 1983.

-ALVAREZ-VIJANDE, R.; GELABERT, A.; CERRALBO, M.; CORACHAN, M.; CARRETERO, P. y GIL-VERNET, J.M.: "Esquistosomiasis genitourinaria: Análisis de 23 casos diagnosticados en los últimos 2 años". L Congreso Nacional de Asociación Española de Urología. Tenerife, 1985.

-ALVES, W.: "The distribution of schistosoma eggs in human tissues". Bull. W. H. O., 18: 1092-1097. 1958.

-ANDRADE, Z.A. and ABREU, W.N.: "Follicular lymphoma of the spleen in patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni". *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 20: 237-243. 1971.

-ANDREWS, P.: "Praziquantel - a novel schistosomicide". *Parasitology*, 75: 17-20. 1977.

-ATA, A.H.A. and MOUSA, A.H.: "The evaluation of treating haematobium schistosomiasis in a controlled population with tartar emetic by the slow method". *J. Egypt. Med. Assoc.*, 44: 695-701, 1961.

-AZEVEDO, J.F. de; SILVA, J.B. de; COITO, A.M.; COELHO, M.F. y COLACO, A.T.F.: "O foco Portugues de schistosomiase". *Anais Inst. Med. Trop. Lisboa*, 5: 175-222. 1948.

-AZEVEDO, J.F. de: "The distribution of *Schistosoma haematobium* in Europe". WHO. Unpublished document BILH/INF/66-6, 1966. Tomado de CHATELAIN, Ch., 1978.

-AZEVEDO, J.F. de y XAVIER, M.L.: "A new potential vector of *Schistosoma haematobium* in Portugal". *Rev. Iber. Parasitol*, 26: 3-12, 1966.

-AZEVEDO, J.F. de; XAVIER, M.; PEQUITO, M. and SIMOES, M.: "Contribution of the morphological and biological identification of the *Bulinus truncatus* group". *Malacologia*, 9: 25-34. 1969.

-BAARD, A.P; SOMMERS, DeK.; HONIBALL, P.J. et FOURIE E.D.: "Preliminary results in human schistosomiasis with RO 11-3128". *South African Medical Journal*, 55: 617-618. 1979.

-BALANZO, X.; BADA, J.; CASTELLS, I.; ALVAREZ, A.; RICART, A. y GARCIA-MILA, M.: "Esquistosomiasis (bilharziasis). Estudio sobre una serie de 41 casos". *Med. Clin. (Barcelona)*, 82: 139-144. 1984.

- BALLOUL, J.M.; SONDERMEYER, P.; CAPRON, M.; GRZYCH, J.M.; PIERCE, R.J.; CARBALLO, O.; LECOCQ, A.:** "Molecular cloning of a protective antigen of schistosomes". *Nature*, 326: 149-153. 1987.
- BARASTEGUI C.A.; CARRETERO P.; RODRIGUEZ-MIRALLES J.; ALVAREZ R.:** "A scanning electron microscopy study of the sequential histological section". *Verh. Anat. Ges.* 82 (Anat. Anz. Suppl. 164): 325-326, 1988.
- BARBACID, M.:** "Oncogenes in Human cancers and in chemically induced animal tumors". *Progr. Med. Virol.* 32: 86-100. 1985.
- BARLOW, C.H. and MELENEY, H.E.:** "A voluntary infection with schistosoma haematobium". *Am. J. Trop. Med.*, 29: 79-87. 1949.
- BASSIOUNI, M. and KAMEL, M.:** "Bilharzial artropathy". *Annals of the Rheumatic Diseases*, 43: 806-809. 1984.
- BASSILY, S.; FARID, Z; HIGASHI, G.I.; and WATTEN R.H.:** "Treatment of complicated schistosomiasis mansoni with oxamniquine". *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 27: 1284-1286. 1978.
- BATZINGER, R.P. and BUEDING, E.:** "Mutagenic activities in vitro and in vivo of five antischistosomal compounds". *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 200: 1-9. 1977.
- BEAVER, P.C.; JUNG, R.C. and CUPP, E.W.:** "Parasitología Clínica". Salvat Edit.; 2a. edic.; pp: 439-484. Barcelona, 1986.
- BECH i TABERNER, M.:** "Actualització de la fauna malacològica terrestre i d'aigua dolça de Catalunya, y la seva posició sistemática". *Butll. Inst. Cat. Hist. Nat.*, 49 (Sec. Zool., 5): 19-30. 1983.
- BEECHAM, J.E. and HALLAK, J.:** "Female genital schistosomiasis mimicking other gynecologic disease: two case reports". *Annals of Saudi Medicine*, 6: 143-145. 1986.

- BICKLE, Q.D.; TAYLOR, M.G.; JAMES, E.R.; NELSON, G.S.; HUSSEIN, M.F.; ANDREWS, B.J.; ROBINSON, A.R. and MARSHALL, T.F.:** "Further observations on immunization of sheep against *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma bovis* using irradiation-attenuated *Schistosomula* of homologous and heterologous species". *Parasitology*, 78: 185-193, 1979.
- BILBAO:** "Hematuria parasitaria". *Rev. Med. Cir. Prac.* 41:664-665, 1897.
- BILHARZ, Th.:**"Fernere beobachtungen uber das die pfortader des menschen bewohnende *Distomum haematobium* und sein Verhaltnis zu gewissen pathologischen bildungen. *Z. Wissenschafth. Zool.*, 4: 72-76. 1852. Tomado de Chatelain (1978).
- BISSADA, N.K. y MORCOS, R.R.:** "Esquistosomiasis genitourinaria". *Tiempos Médicos*, (Número especial Urología). pp: 41-48. Febrero, 1989.
- BLANCHARD, R.A.E.:** "Candiru et bilharzie". *Arch. Parasit.*, 8: 153. 1904. Tomado de Chatelain (1978).
- BOFILL, A.; HAAS, F. y AGUILAR-AMAT:** "Estudio sobre la malacología de los valles pirenaicos". *Trab. Museo Cienc. Nat. de Barcelona*, pp: 1001, 1921.
- BRAND, K.G.:** "Schistosomiasis-cancer: etiological considerations". *Acta Tropica* (Basel), 36: 203-214. 1979.
- BRAND, G. and BRAND, I.:** "Investigations and review of the literature relating to carcinogenesis. III. The results of experimental foreing body carcinogenesis in relation to asbestos, schistosomiasis and scar cancer in man". *Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg.*, 171: 544-573. 1980.
- BRANDBORG, L.I.:** "Pharmacotherapy or major intestinal parasitic infections". *Drug Therapy*, 8: 100. 1978.

-BROWN, D.S.: "Freshwater snails of Africa and their medical importance".pp 201-203. Edit. Taylor & Francis Ltd., London, 1980.

-BULLI, A.; TAMER, M.; BURNIER, E.; et al.: "Comparison of ultrasonography, intravenous pyelography and uroscopy in detection of urinary tract lesions due to schistosoma haematobium infection". Acta Tropica (Basel), 43: 139-151. 1986.

-BURGOS, F.J.; TORROBA, L.; MAYAYO, T.; SANTONJA, C.; GARCIA-GONZALEZ, R.; ESCUDERO, A. y ROMERO-AGUIRRE, C.: "Bilharziosis urinaria. Diagnóstico y tratamiento". Actas Urol. Esp., 11: 313-316. 1987.

-BUTTERWORTH, A.E.: "Potential for a vaccines against human schistosomes". In: "Bailliere's Clinical Tropical Medicine and Communicable diseases". Bailliere Tindall Ed..Vol. 2; no. 2: "Schistosomiasis". Mahmoud, A.A.F.:pp. 465-483. London 1987.

-CAPRON, M. and CAPRON, A.: "Rat, mice and men- models for immune efector mechanisms against schistosomiasis". Parasitology Today, 2: 69-75. 1986.

-CASTIÑEIRAS, J.; CABELLO, P.; VARO, C.; ALCINA, E.; SAMPEDRO, M. y RODRIGUEZ-RUBIO, F.: "Actitud quirúrgica en la patología del uréter bilharziano". Arch. Esp. Urol., 40: 65-69, 1987.

-CERVELLE-ZONCA, N.: "Bilharziosis: cuando los parásitos se equivocan". Mundo Científico, 72: 884-887. 1987.

-CHAPMAN, W.H.: "The incidence of a nematode, Trichosomoides crassicauda, in the bladder of laboratory rats: Treatment with nitrofurantoin and preliminary report of their influence on the urinary calculi and experimental bladder tumors". Invest. Urol., 2: 52-57. 1964.

-CHATELAIN, C.: "La Bilharziose Urogenitale". En Rapport du 71 session de l'Association Francaise d'Urologie. Paris 9-13 Octobre 1977. Masson Edit. p.: 1-291. Paris. 1978.

-CHEEVER, A.W.; YOUNG, S.W. and SHEHATA, A.: "Calcification of *Schistosoma haematobium* eggs: relation of radiologically demonstrable calcification to eggs in tissues and passage of eggs in urine". *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 69: 410-414. 1975.

-CHEEVER, A.W.; KUNTZ, R.E.; MOORE, J.A. and HUANG, T.C.: "Proliferative epithelial lesions of urinary bladder in cynomolgus monkeys (*macaca fascicularis*) infected with *Schistosoma intercalatum*". *Cancer Res.*, 36: 2928-2930. 1976.

-CHEEVER, A.W.; KAMEL, I.A.; ELWI, A.M.; MOSIMAN, J.E. and DANNER, R.: "*Schistosoma mansoni* and *S. haematobium* infections in Egypt. II. Quantitative parasitological findings at necropsy". *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 26:702-716. 1977.

-CHEEVER, A.W.: "Schistosomiasis and neoplasia". *J. Natl. Cancer Inst.*, 61: 13-18. 1978.

-CHEEVER, A.W. and DUVALL, R.H.: "Bladder calcification and obstructive uropathy in a gibbon infected with *Schistosoma haematobium*". *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 30: 604-608. 1981.

-CHRISTIE, J.D.; CROUSE, D.; PINEDA, J.; ANIS-ISHAK, E; SMITH, J.H.; KAMEL, I.A. : "Patterns of *Schistosoma haematobium* egg distribution in the human lower urinary tract. I. Noncancerous lower urinary tracts". *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 35: 743-751. 1986-a.

-CHRISTIE, J.D.; CROUSE, D.; SMITH, J.H.; PINEDA, J.; ANIS-ISHAK, E.; KAMEL, I.A.: "Patterns of *Schistosoma haematobium* egg distribution in the human lower urinary tract. II. Obstructive uropathy". *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 35: 752-758. 1986-b.

- CHRISTIE, J.D.; CROUSE, D.; KELADA, A.S.; ANIS-ISHAK, E.; SMITH, J.H.; KAMEL, I.A.:** "Patterns of *Schistosoma haematobium* egg distribution in the human lower urinary tract. III. Cancerous lower urinary tracts". *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 35: 759-764. 1986-c.
- CLARKE, V. de V.:** "The influence of acquired resistance in the epidemiology of bilharziasis". *Central African Journal of Medicine*, 12 (Supl.): 1-30. 1966.
- COHEN, C:** "Liver pathology in hycanthone hepatitis". *Gastroenterology*, 75: 103-106. 1978.
- COMBES, C. and MONE, H.:** *Bull. Soc. Fr. Parasitol.*, 1: 23. 1983.
Tomado de *Cervelle-Zonca en Bilharziosis: cuando los parásitos se equivocan. Mundo científico*, 72: 884-887. 1988.
- COMBES, C. and MONE, H.:** "Possible mechanisms of the decoy effect in *Schistosoma mansoni* transmission". *Int. J. Parasitol.*, 17: 971-975. 1987.
- COOK, G.C.:** "Schistosomiasis: "A mayor world scourge with few signs of hope I". *Ann. Saudi Med.*, 6 (4): 237-241, 1986.
- COOPER, G.M.:** "Celular transforming genes". *Science*, 218: 801-806. 1982.
- COOPMAN, R.M.; BHOOLA, K.D.N. and MAYET, F.G.H.:** "Schistosomiasis and bladder carcinoma in Natal". *South African Medical Journal*, 66: 841-843. 1984.
- CORDERO DEL CAMPILLO, M.:** "Parasitic zoonoses in Spain". *Int. J. Zoon.* 1: 43-51, 1974.
- COUTENAU, G.:** "La Médecine en Assyrie et en Babilonie". En: "La médecine à travers le temps et l'espace". Maloine Edit.; París, 1938.
Tomado de Chatelain (1978).

- CUTAJAR, C.L.:** "The role of schistosomiasis in urolithiasis". Br. J. Urol., 55: 349-352. 1983.
- DAVIS, A.; BILES, J.E. and ULRICH, A.M.:** "Initial experiences with praziquantel in the treatment of human infections due to Schistosoma Haematobium". Bull. W.H.O., 57: 773-779. 1979.
- DEAN, A.L.; MOSTOFI, F.K.; THOMSON, R.V. and CLARK, M.L.:** "A restudy of the first fourteen hundred tumors in the Bladder Tumor Registry of the Armed Forces Institute of Pathology". J. Urol., 71: 571-590. 1954.
- DEGREMONT, A.; BURKY, A.; BURNIER, E.; SCHWEIZER, W.; MEUDT, R.; TANNER, M.:** "Value of ultrasonography in investigating morbidity due to Schistosoma haematobium infection". Lancet, 1: 662-665. 1985.
- DELMAS, V.; DAUGE, M.G.; DAVODY, A.P.; COULAUD, J.P. and MOULONGUET, A.:** "Le cancer sur vessie bilharzienne. A propos de six observations". Ann. d'Urol. (Paris), 20: 213-217. 1986.
- DER, C.; KRONTIRIS, T. and COOPER, G.:** "Transforming genes of human bladder and lung carcinoma cell lines are homologous to the ras genes of Harvey and Kirsten sarcoma viruses". Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 79: 3637-3640. 1982.
- DEVESA, M.; BENAVENTE, J.B.; SELAS, A.; TRONCOSO, A.; PIÑEIRO, G.:** "Esquistosomiasis vesical: A propósito de un caso". Actas Urol. Esp. (Monográfico: Infección Urinaria): 98-102, 1988.
- DIAMANTIS, A.:** "Le cancer bilharzien vésical". J. d'Urologie. 40: 408-432. 1935.
- DIMMETTE, R.M.; SPROAT, H.F. and SAYEGH, E.S.:** "The classification of carcinoma of the urinary bladder associated with schistosomiasis and neoplasia". J. Urol., 75: 680-686. 1956.

- DITTRICH, M. and DOEHRING, R.:** "T.Ultrasonographical aspects of urinary schistosomiasis: assessment of morphological lesions in the upper and lower urinary tract". Paediatric Radiology, 16: 225-230. 1986.
- DODGE, O.G.:** "Tumours of the bladder in Uganda africans". Acta Unio internationalis contra cancrum, 18: 548-552. 1962.
- DOEHRING, E.; EHRICH, J.H.H.; REIDER, F.; et al.:** "Morbidity in urinary schistosomiasis: relation between sonographical findings and pathological urine findings". Tropical Medicine and Parasitology, 36: 145-149. 1985.
- DOLBEY, R.V. and MOORO, A.W.:** "The incidence of cancer in Egypt". Lancet, 1: 587-590. 1924.
- DRUCKREY, H.; PREUSSMAN, R.; IVANKOVIK, S.; SCHMIDT, C.H.; MENNEL, H.D. and STAHL, K.W.:** "Selektive Erzeugung von Blasenkrebs an Ratten durch Dibutyl- und N-Butyl-N-Butanol(4)-nitrosamin". Zeitschrift für Krebsforschung, 66: 280-290. 1964.
- EARNSHAW, P.; BUSUTTIL, A. and FERGUSON, A.:** "Colorectal cancer. Relevance of colonic mucosal inflammation to aetiology". Recent Results Cancer Res., 83: 31-44. 1982.
- EDINGTON, G.M.:** "Malignant disease in the Gold Coast". Br. J. Cancer, 10: 595-608. 1956.
- EDINGTON, G.M.; VON LICHTENBERG, F.; NWABUEBO, I.; TAYLOR, J.R. and SMITH, J.H.:** "Pathologic effects of schistosomiasis in Ibadan Western State of Nigeria. I. Incidence and intensity of infection; distribution and severity of lesions". Am. J. of Trop Med Hyg, 19: 982-995. 1970.
- EL-BOULKANY, M.N.; GHONEIM, M.A. and MANSOUR, M.A.:** "Carcinoma of the Bilharzial bladder in Egypt: clinical and pathological features". Br. J. Urol., 44: 561-570. 1972.

- EL-BOLKAINY, M.N.; MOKHTAR N.M.; GHONEIM, M.A.; HUSSEIN M.H.:** "The impact of the Schistosomiasis on the Pathology of Bladder Carcinoma". *Cancer*, 48: 2643-2648. 1981.
- EL-MERZABANI, M.M.; EL-AASER, A.A. and ZAKHARY, N.I.:** "A study on the aetiological factors of bilharzial bladder cancer in Egypt. I. Nitrosamines and their precursors in urine". *Eur. J. Cancer.*, 15: 287-291. 1979.
- EL-MOFTY, A.M. and NADA, M.:** "Cutaneous schistosomiasis". *Egypt. J. Bilharz.*, 2: 23-25. 1975.
- EL-SEBAI, I.:** "Cancer of the bladder in Egypt". *Kasr. El-Aini J. Surg.*, 2: 183-241. 1961.
- EL-SEBAI, I.:** "Cancer of the bladder in Egypt". *Proceedings of the 1st symposium on Bilharziasis.* pp: 709-766. El Cairo, 1962.
- EL-SEBAI, I.; EL-BOLKAINY, M.N. and HUSEIN, M.H.:** "Cancer institute registry". *Med. J. Cairo Univ.*, 41: 175-181. 1973.
- EL-SEBAI, I.; SHERIF, M.; EL-BOLKAINY, M.N.; MANSOUR, M.A. and GHONEIM, M.A.:** "Verrucose squamous carcinoma of bladder". *Urology*, 4: 407-410. 1974.
- EL-SEBAI, I.:** "Parasites in the Etiology of Cancer. Bilharziasis and bladder cancer". *Ca.*, 27:100-106. 1977.
- EL-SEBAI, I.:** "Cancer of the bilharzial bladder". *Urol. Res.*, 6: 233-236. 1978.
- ELEM, B.:** "Urinary calculus in Zambia: Its incidence and relationship to *Schistosoma haematobium* infection and vesico-vaginal fistula". *Br. J. Urol.*, 56: 44-47. 1984.

-ELEM, B. and PATIL, P.S.: "Haemospermia: Observations in an area of endemic bilharziasis". *Br. J. Urol.*, 60: 170-173. 1987.

-ENGVALL, E. and PERLMANN, P.: "Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). III. Quantitation of specific antibodies by enzyme-labeled anti-immunoglobulin in antigen-coated tubes". *J. Immunol.*, 109: 129-135. 1972.

-ESTRADA, R.V.; MANCEBO J. y GILSANZ, V.: "Schistosomiasis urinaria, aportación iconográfica". *Actas Urol. Esp.*, 4: 111-114. 1980.

-FAIRLEY, N.H.: "The discovery of a specific complement fixation test for bilharziasis and its practical application to clinical medicine". *J. Roy. Army Med. Corps.*, 32: 449-460. 1919. (1919).

-FAROOQ, M.: "Historical development". pp: 1-16. In: *Epidemiology and control of Schistosomiasis. (Bilharziasis)*. Ansari, N. Edit.; University Park Press. Baltimore. 1973.

-FELDMEIER, H.; BIENZLE, U.; DIETRICH, M. and SIEVERTSEN, H.J.: "Combination of a viability Test and quantification method for *Schistosoma haematobium* eggs". *Tropenmedizin und Parasitologie*, 30: 417-422. 1979.

-FERGUSON, A.R.: "Associated bilharziosis and primary malignant disease of the urinary bladder with observations on a series of forty cases". *J. Pathol. Bact.*, 16: 76-94. 1911.

-FORSYTH, D.M. and McDONALD, G.: "Urological complications of endemic schistosomiasis in schoolchildren. I. Usagara School". *Trans. Roy. Soc. of Tropical Medicine and Hygiene*, 59: 171-178. 1965.

-FOZ, A.: "Esquistosomiasis en España". *Med. Clin (Barcelona)*, 82: 158-161. 1984.

-FRIPP, P.J.: "Schistosomiasis and urinary beta-glucuronidase activity". *Nature*, 189: 507-508. 1960.

- GELABERT, A.; GIRONELLA, J.; ESTRELLA, R.; FAUS, F y MADERUELA, F.:** "Bilharziasis vesical: Estudio clínico de un caso". *Actas Urol. Esp.*, 6: 111-116. 1982.
- GELFAND, M.:** "Schistosomiasis in south Africa, a clinicopathological study". Capetown and Johannesburg: Juta & Co. 1950.
- GENTILE, J.M.:** "Schistosome related cancers: a possible role for genotoxins". *Environmental Mutagenesis*, 7: 775-785. 1985.
- GHONEIM, M.A.; ASHAMALLAH, A. and ABDEL-KHALIK, M.:** "Bilharzial strictures of the ureter presenting with anuria". *Br. J. Urol.*, 43: 439-443. 1971.
- GHONEIM, M.A.; MANSOUR, M.A. and EL-BOULKANI, M.N.:** "Radical cystectomy for carcinoma of the bilharzial bladder". *Br. J. Urol.*, 44: 461-466. 1972.
- GHONEIM, M.A. and SHOUKRY, I.:** "The use of ileum for correction of advanced or complicated bilharzial lesions of the urinary tract". In. *Urol. Nephrol.*, 4: 24-33. 1972.
- GHONEIM, M.A.; MANSOUR, M.A. and EL-BOLKAINY, M.N.:** "Staging of carcinoma of bilharzial bladder". *Urology*, 3: 40-42. 1974.
- GHONEIM, M.A.; EL-BOLKAINY, M.N.; MANSOUR, M.A.; EL-HAMMADY, S.M.; ASHAMALLAH, A.G. and SOLIMAN, E.H.:** "Radical cystectomy for carcinoma of the bilharzial bladder: technique and results". *Urology*, 8: 547-552. 1976.
- GHONEIM, M.A.; ASHAMALLA, A.; GABALLA, M.A.; IBRAHIM, E.I.:** "Cystectomy for carcinoma of the bilharzial bladder. 126 patients 10 years later". *Br. J. Urol.*, 57: 303-305. 1985.

-GHONEIM, M.A.; ASHAMALLAH, A.K.; AWAAD, H.K. and WHITMORE, W.F. Jr.: "Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder". *J. Urol.*, 134: 266-268. 1985.

-GIGASE, P.L. and VANDER PUTTE, S.R.: "Presence of *Schistosoma haematobium* eggs in an ovarian teratoma". *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.*, 60: 107-109. 1980.

-GIL VERNET, S.: "Bilharziosis prostatovesical". En: *Patología Urogenital, Tomo II, Vol. II: "Enfermedades de la próstata"*. Edit. Paz Montalvo, pp: 1465-1468. Madrid, 1955.

-GILLES, H.M.; LUCAS, A.; LINDNER, R.; COCKSHOT, W.P.; ANAND, S.V.; IKEME, A. and COWPER S.G.: "*Schistosoma haematobium* infection in Nigeria. III. Infection in boatyard workers at Epe. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 59: 451-456. 1965.

-GILLES, H.M.: "Infection with *S. haematobium* Schistosomiasis. Epidemiology, Treatment and Control". In: Jordan P. and Webbe G. Edits. pp: 79-104. Heinemann Medical. London, 1982.

-GILLMAN, J.P. and PRATES, H.D.: "Histological types and histogenesis of bladder cancer in the Portuguese East African with special reference to bilharzial cystitis". *Acta UICC*, 18: 560-574. 1962.

-GODWIN, J.T. and HANASH, K.: "Pathology of the bilharzial cancer". *Progress in Clinical and Biological Research*, 162: 95-143. 1984.

-GREENWALD, E.D.; GREENWALD, E.S. and BRENNER, S.M.: "Extrahepatic bile duct cancer". *N.Y. State J. Med.*, 81: 324-326. 1981.

-GUERRERO, I.; VILLASANTE, A.; CORCES, V.; DEAMOND, L.; ALTMAN, R. and PELLICER, A.: "Activation of C-ras oncogenes is associated with tumor induction in experimental animals". *Progr. Med. Virol.*, 32: 72-85, 1985.

- HAAS, F.:** "Fauna malacológica terrestre y de agua dulce de Cataluña". Trab. Museo Cienc. Nat. Barcelona, vol. 13: 377. 1929.
- HAGAN, P.; WILKINS, H.A.; BLUMENTHAL, U.J.; HAYES, R.J. and GREENWOOD, B.M.:** "Eosinophilia and resistance to *Schistosoma haematobium* in man". Parasite Immunology, 7: 625-632. 1985.
- HANASH, K.A.; BISSADA, N.K.; LEWALL, D.B. and GODWIN, J.T.:** "Genito-urinary schistosomiasis (Bilharziasis). Part 2: Clinical, parasitologic and radiologic diagnosis". King Faisal Specialist Hospital Medical J., 1: 119-130. 1981.
- HANASH, K.A.; BISSADA, N.K.; LEWALL, D.B. and GODWIN, J.T.:** "Genitourinary schistosomiasis (Bilharziasis). Part 3: Endoscopic and pathologic diagnosis". King Faisal Specialist Hospital Medical J., 2: 31-35. 1982.
- HANASH, K.A.; BISSADA, N.K.; GHONEIM, M. and WARREN, F.W. Jr.:** "Genito-urinary Schistosomiasis (Bilharziasis). Part 5: Surgical and pharmacologic treatment". King Faisal Specialist Hospital Medical J., 2: 159-166. 1982.
- HASSLINGER, M.A. and SCHWARZLER, C.:** "Bladder worm of the rat, *Trichosomoides crassicauda*. Research into its development transmission and diagnosis". Berliner und Munchener Tierarzthliche Wochenwschrift. 93:132-135, 1980.
- HARRIES, A.D.; FRYATT, R.; WALKER, J.; CHIODINI, P.L. and BRYCESON, A.D.M.:** "Schistosomiasis in expatriates returning to Britain from the tropics: a controlled study". Lancet, 1: 86-88. 1986.
- HASHEM, M.:** "The aetiology and pathogenesis of the bilharzial bladder cancer". J. Egypt. Med. Assoc., 4: 857-967. 1961.

- HEYNEMAN, D.:** "Schistosomiasis: recent developments in immunology and treatment". *West J. Med.*, 133: 49-56. 1980.
- HICKS, R.M. and WAKEFIELD, J.ST.J.:** "Rapid induction of bladder cancer in rats with N- Methyl-N-Nitrosurea. I. Histology". *Chem. biol. Interactions*, 5: 139-152. 1972.
- HICKS, R.M.; WALTERS, C.L.; EL-SEBAI, I.; EL-AASER, A.B.; EL-MERZABANI, M. and GOUGH, T.A.:** *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 70: 413-418. 1977. (Tomado de Hicks, 1980).
- HICKS, R.M.; JAMES, C. and WEBBE, G.:** "Effect of *Schistosoma haematobium* and N-Butyl-N-(4-hidroxybutyl) Nitrosamine on the development of urothelial neoplasia in the Baboon. *Br. J. Cancer*, 42: 730-755. 1980.
- HICKS, R.M.:** "The canopic worm: role of bilharziasis in the aetiology of human bladder cancer". *Journal of the Royal Society of Medicine*, 76: 16-22. 1983.
- HICKS, R.M.:** "Multi-stage tumour development in the urinary bladder". *Prog. Clin. Biol. Res.*, 132-B: 205-218. 1983.
- HILL, M.J. and HAWKSWORTH, G.:** In: *N-Nitroso Compounds. Analysis and formation*. Bogovski, P. y cols. Edits. International Agency for Research on Cancer. (IARC Scientific Publications, N. 3), pp: 116. Lyon, 1972.
- HOEPPLI, R.:** "*Haematobium parasitaria* and urinary calculi. Early indications from Africa". *Acta Trop. (Bâle)*, 29: 205-217. 1972.
- HULL, P.R. and HAY, I.T.:** "Peri-umbilical cutaneous schistosomiasis. A case report". *S. Afr. Med. J.*, 56: 654. 1979.
- HUSSAR, D.A.:** "New drugs of the year". *Am. Pharm. NS21*: 37. 1981.

- IAROTSKI, L.S. and DAVIS, A.:** "The schistosomiasis problem in the world: result of a WHO questionnaire survey". Bulletin of the World Health Organization, 59: 115-127. 1981.
- ISHAK, K.G.; LE GOLVAN, P.C. and EL-SEBAI, I.:** "Malignant bladder tumors associated with schistosomiasis, a gross and microscopic study". In: "Bilharziasis", Mostofi F.K. Edit.; Springer-Verlag, New York, Berlin, Heidelberg , pp: 58-83. 1967.
- ISHIZAKI, T.; KAMO, E. and BOEHME, K.:** "Double-blind studies of tolerance to praziquantel i Japanese patients with *Schistosoma japonicum* infections". Bull. W. H. O., 57: 787-791. 1979.
- JAKOBIEC, F.A.; GESS, L. and ZIMMERMAN, L.E.:** "Granulomatous dacryoadenitis caused by *Schistosoma haematobium*". Arch. Ophtalmol., 95: 278-280. 1977.
- JEWSBURY, J.M.; COOKE, M.J. and WEBER, M.C.:** "Field trial of metrifonate in the treatment and prevention of schistosomiasis infection in man". Am. Trop. Med. Parasitol., 71: 67-71. 1977.
- JORDAN, P.; LICHTENBERG, F. and GOALTY, K.D.:** "Experimental schistosomiasis in primates in Tanzania". Bull. W.H.O., 37: 393-403. 1967.
- JORDAN, P. and WEBBE, G.:** "Schistosomiasis". Heinemann Medical Ed. London, 1982.
- JORULF, H. and LINDSTEDT, E.:** "Urogenital schistosomiasis: CT evaluation". Radiology, 157: 745-749. 1985.
- KAGAN, I.G.; PELLEGRINO, J. and POMPEU MEMORIA, J.M.:** "Studies on the standarization of the intradermal test for the diagnosis of bilharziasis". Am. J. Trop. Med. Hyg., 10: 200. 1961.

- KAGAN, I.G. and PELLEGRINO, J.:** "A critical of immunological methods for the diagnosis of bilharziasis". Bull. W.H.O., 25: 611-674. 1961.
- KAGAN, I.G.:** "Recent advances in the diagnosis of schistosomiasis". Egypt. J. Bilharz., 3: 121-128. 1976.
- KAMEL, M. and ATTAR, F.:** "Carcinoma in a bilharzial bladder in a child 7 years". J. Egypt. Med. Assoc., 45: 1146-1155. 1962.
- KATZ, N.; ROCHA, R.S. and CHAVES, A.:** "Preliminary trials with praziquantel in human infections due to *Schistosoma mansoni*". Bull. W.H.O., 57: 781-785. 1979.
- KHAFAGY, M.M.; EL-BOLKAINY, M.N. and MANSOUR, M.A.:** "Carcinoma of the bilharzial urinary bladder. A study of the associated mucosal lesions in 86 cases". Cancer, 30: 150-159. 1972.
- KHALIL, M.B.:** "The bibliography of Schistosomiasis (Bilharziasis)". The Faculty of Medicine. Publication n. 1. The Egyptian University Published. Cairo, 1931.
- KUNTZ, R.E.; MYERS, B.J. and CHEEVER, A.W.:** "*Schistosoma haematobium* infection in the opossum (*Didelphis marsupialis*): Involvement of the urogenital system". Bull. WHO, 45: 21-25. 1971.
- KUNTZ, R.E.; CHEEVER, A.W. and MYERS, B.J.:** "Proliferation epithelial lesions of the urinary bladder of non-human primates infected with *Schistosoma haematobium*". J.N.C.I., 48: 223-236. 1972.
- KUNTZ, R.E.; MYERS, B.J.; HUANG, T.C. and MOORE, J.A.:** "Parasitology aspects of *Schistosoma intercalatum* Fisher, 1934 (Cameroon) infection in the american opossum (*Didelphis marsupialis* L.)". Proc. Helminthol. Soc. Wash. D.C., 41: 221-223. 1974.

-KUNTZ, R.E.; CHEEVER, A.W.; MYERS, B.J.; YOUNG, S.W. and MOORE, J.A.: "Calcification of the bladder and the papillary tumors of the bladder and ureters in Gibbons (*Hylobates lar*) infected with *Schistosoma haematobium* (Iran)". *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 69: 494-496. 1975.

-LARACUENTE, A; BROWN, R.A. and JOBIN, W.: "Comparison of four species of snails as potential decoys to intercept Schistosome miracidia" . *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 28: 99-105. 1979.

-LAUGHLIN, L.W.; FARID, Z; MANSOUR, N.; EDMAN, D.C. and HIGASHI, G.I.: "Bacteriuria in urinary schistosomiasis in Egypt. A prevalence survey". *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 27: 916-918. 1978.

-LEHMAN, J.S.Jr.; FARID, Z.; SMITH, J.H.; BASSILY, S. and EL-MASRY, N.A.: "Urinary schistosomiasis in Egypt: clinical, radiological, bacteriological and parasitological correlations". *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 67: 384-399. 1973.

-LICHTENBERG, F. von: "Consequences of infections with Schistosomes". In: "The biology of Schistosomes. From genes to latrines". Rollinson, D. and Simpson, A., Edits.; Academic Press Edit., pp: 185-232. London, 1987.

-LICHTENBERG, F. von y LEHMAN, J.S.: "Enfermedades parasitarias del aparato genitourinario". En: *Campbell Urología*. Walsh, P.; Gittes, R.; Perlmutter, A. y Stamey, T. Edits.; 5a. edic. (Esp.). Editorial Médica Panamericana. pp: 1063-1109. 1988.

-LIJINSKY, W. and TAYLOR, H.W.: "Induction of Urinary Bladder tumors in rats by administration of Nitrosomethyldodecylamine". *Cancer Research*, 35: 958-961. 1975.

-LOPEZ de NEYRA: "Helmintiasis humanas". En "Manuales de medicina práctica". Salvat editores S.A. Barcelona, 1940.

-LUCAS, A.O.; ADENIYI-JONES, C.C.; COCKSHOTT, W.P. and GILLES, H.M.: "Radiological changes after medical treatment of vesical schistosomiasis". *Lancet*, 1: 631-633. 1966.

-LUCAS, S.B.: "Squamous cell carcinoma of the bladder and schistosomiasis". *East Afr. Med. J.*, 59: 345-351. 1982.

-MAHMOUD, A.A.F.; MANDEL, M.A.; WARREN, K.S.; WEBSTER, L.T. Jr : "Niridazole II: a potent long-acting suppressant of cellular hypersensitivity". *J. Immunol.*, 114: 279-283. 1975.

-MAKAR, N.: "Urological aspects of Bilharziasis in Egypt". Cairo: Society Oriental du Public Press. pp: 51. Cairo, 1955.

-MAKAR, N.: "Some observations on pseudo-glandular proliferations in the bilharzial bladder". *Acta U. I. C. Canc.*, 18: 599-607. 1962.

-MANSON-BAHR, P.E.C. and APTED, F.I.C.: "Trematode infections. Schistosomiasis". In: "Manson's Tropical Diseases". 18th. edic.; Bailliere Tindall Edit.; pp: 206-228. London, 1982.

-MARKELL, E.K.; VOGUE, M. and JOHN, D.T.: "Parasites, parasitism and host relations", En: "Medical parasitology. Fifth ed. Saunders, W.B. Edit., p: 14, Philadelphia, 1981.

-MARTIN SANCHEZ, A.: Sobre un caso autóctono de Bilarziosis vesical observado en la isla de La Palma. *Rev. Clin. Esp.* 8: 196-199. 1943.

-MARTINEZ, J.L.; ANEIROS, J.; PUEBLA, M.; NAVARRO, A.; JIMENEZ, J.; FUENTE, A. de la, y ZULUAGA, A.: "Bilharziosis urinaria. Aportación de un nuevo caso". *Arch. Esp. Urol.*, 39: 422-428. 1986.

- McCULLY, R.M.; BARRON, C.N. and CHEEVER, A.W.:** "Diseases caused by trematodes. Schistosomiasis". In: "Pathology of Tropical and Extraordinary Diseases". Vol. 2; Binford, C.H. and Connord, D.H. Edits.; Castel House Publ. Ltd. Edit.; pp: 482-508. London, 1979.
- MENSA, J.; MIRO, J.M.; GATELL, J.M.; MORENO, M.A.; FORNAGUERA, J. y GARCIA SAN MIGUEL, J.:** "Esquistosomiasis y Drepanocitosis heterocigota. A propósito de una observación". Rev. Clin. Esp., 164: 49-51. 1982.
- MIKHAIL, N.E.; TAWFIC, M.I.; ABDEL HADI, A. and AKL, M.:** "Schistosomal orchitis simulating malignancy". J. Urol., 140: 147-148. 1988.
- MITRY, N.F.; SATTI, M.B.; TAMIMI, D.M. and METAWAA, B.:** "Testicular schistosomiasis". Br. J. Urol., 58: 726-727. 1986.
- MOBARAK, A.B.:** "The schistosomiasis problem in Egypt". Am. J. Trop. Med. Hyg., 31: 87-91. 1982.
- MONE, H. and COMBES, C.:** Acta Oecologica Oecol Aplic., 281: 1986. Tomado de Cervele-Zonca. En "Bilharziosis: cuando los parásitos se equivocan". Mundo Científico. 72:884-887. 1978.
- MOSTOFI, F.K.:** "Potentialities of Bladder epithelium". J. Urol, 71: 705-714. 1954.
- MOSTOFI, F.K.:** "A study of 2.678 patients with initial carcinoma of the bladder". J. Urol., 75: 480-491. 1956.
- MOSTOFI, F.K.:** "Bilharziasis". Int. Acad. Pathol., Spec. Monogr.; pp: 67. Springer Edit., Berlín, 1967.
- MOSTOFI, F.K.:** "Pathology of malignant tumours of the urinary bladder". In: The biology and clinical management of bladder cancer. Cooper, E.H. and Williams, R.E. Edits. pp: 87-109. Blackwell Scientific Publications; Oxford, Edimburg, Melbourne. 1975.

- MOTT, K.E.; DIXON, H.; OSEI-TUTU, E.; ENGLAND, E.C. and DAVIS, A.:** "Effect of praziquantel on haematuria and proteinuria in urinary schistosomiasis". *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 34: 1119-1126. 1985.
- MUSTACCHI, P. and SHIMKIN, M.B.:** "Cancer of the bladder infection with *Schistosoma haematobium*". *J.N.C.I.*, 20: 825-842. 1958.
- NAKASHIMA, T.; OKUDA, K.; KOJIRO, M.; SAKAMOTO, K.; KUBO, Y. and SHIMOKAWA, Y.:** "Primary liver cancer coincident with *Schistosoma japonicum*. A study of 24 necropsies". *Cancer*, 36: 1483-1489. 1975.
- NAUDE, J.H.:** "The natural history of ureteric bilharzia". *Br. J. Urol.*, 56: 599-601. 1984.
- OBASI, O.E.:** "Cutaneous schistosomiasis in Nigeria. An update". *Br. J. Dermatol.*, 114: 597-602. 1986.
- O.M.S.:** "Esquistosomiasis: Epidemiología y lucha". Informe de un Comité de Expertos de la O.M.S.. Serie de informes técnicos n. 643, pp. 1-67. Ginebra, 1980.
- O.M.S.:** "The prevention of bladder cancer: An integrated approach through the control of Schistosomiasis". Unpublished document. WHO/Schisto/83.73-WHO/Can./83.10:1-5. Tomado de SLEIGH A.C. and HOOT K.E.: "Epidemiology and control of tropical diseases". In: *Clinical in Tropical Medicine and Communicable Diseases*. Gilles H.M. Edit. Vol 1, n.3: 643-670. W.B. Saunders Co. London, Philadelphia, Toronto, 1986.
- O.M.S.:** "El control de la Esquistosomiasis". Informe de un Comité de Expertos de la OMS. Serie de informes técnicos n. 728: 1-126, 1985.

-OTERO GONZALEZ, L.: "Consideraciones a un caso de bilharziosis vesical en un niño español de Larache (Marruecos)" *Rev. Clin. Esp.*, 32:108-114: 76-80. 1978.

-O'REILLY, P.H.; LUPTON, H.J.; TESTA H.J.; SHIELDS, R.A.; CARROLL, R.N.P.; CHARLTON EDWARDS, E.: "The dilated non-obstructed renal pelvis". *Br. J. Urol.* 53: 205-209. 1981

-PARADA, L.; TABINCE, C.; SHIH, C. and WEINBERGER, R.: "Human EJ bladder carcinoma oncogene is homologue of Harvey sarcoma virus ras gene". *Nature*, 297: 474-478. 1982.

-PAWAR, H.N. and ABDEL-DAYEM, H.M.: "Diuretic renography and urodynamic pressure studies in evaluating dilated bilharzial ureters". *Clin. Nuclear Med.*, 9: 402-404. 1984.

-PEARLON, D.L.; TUFTS, J.M. and ESCHENROEDER, H.C.: Experimental treatment of laboratory rats naturally infected with *Trichosomoides crassicauda*. *Invest. Urol.* 4: 215-219, 1966.

-POLDERMAN, A.M., and MANSHANDE, J.P.: "Failure of targeted mass treatment to control schistosomiasis". *Lancet*, Jan-3: 27-28. 1981.

-POWELL, S.J.; ENGELBRECHT, H.E. and WELCHMAN, J.M.: "Hydronephrosis and urinary tract bilharziasis. A radiological and necropsy survey". *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 62: 231-237. 1968.

-PUGH, R.C.B.: "The pathology of bladder tumors". In: *Monographs on neoplastic disease at various sites*, Smiters, D.W. Edit., Vol. 2; pp: 116-156. E.S. Livignstone. Edimburg, London, 1959.

-PUGH, R.N.H. and GILLES, H.M.: "Malumfashi Endemic Diseases Research Project. III. Urinary schistosomiasis: a longitudinal study". *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 72: 471-482. 1978.

- RAMAJO MARTIN, V.:** "Contribución al estudio epizootiológico de la esquistosomiasis bovina (*S. bovis*) en la provincia de Salamanca". *An. Fac. Vet. León*, 18: 151-194. 1972.
- RAMAJO MARTIN, V.:** "Contribución al estudio epizootiológico de la esquistosomiasis bovina (*S. bovis*) en la provincia de Salamanca". *Rev. Iber. Parasitol.*, 32: 207-242. 1972.
- RENOULT, A.J.:** "Notice surt l'hématurie qu'éprouvent les Européens dans la haute Egypte et la Nubie". *J. Gen. Med. Chir. Pharm.*, 17: 366-370. 1808. Tomado de Chatelain (1978).
- ROA, J.M.; DIEZ, G.; ROA, L., J.M.; SANMARTIN, C. y MARTINEZ, F.:** "La bilharziasis urinaria en España (Un caso en León)". *Arch. Esp. Urol.*, 33: 61-76. 1980.
- RODRIGUEZ-RUBIO, F.; CASTIÑEIRAS, J.; VARO, C.; SANCHEZ DEL CAMPO, M.J. y SAMPEDRO, J.M.:** "Cirugía conservadora de la bilharziasis urogenital". *L Congreso de la Asociación Española de Urología. Tenerife, 1985.*
- ROMAN, E.:** "Etude ecologique et morphologique sur les acanthocephales et les nematodes parasites des rats de la region Lyonnaise". Dans: *Memories du Museum National d'Histoire Naturelle. Serie A, Tome II; Edit. du Museum. Paris, 1951.*
- RONCIERE, C.:** "La découverte de l'Afrique au moyen âge". Dans: *Memoires de la Soc. Roy. de Geog. Egypte, T V, VI, XIII, Le Caire, 1925-1927. Tomado de Chatelain (1978).*
- RUSSELL, P.J.; RAGHAVAN, D.; PHILIPS, J. and WILLS, E.J.:** "The biology of urothelial cancer". In: "The management of bladder cancer". Raghavan, D. Edit.; Edward Arnold (Publishers) Ltd. Edit.; London, 1988.
- SANCHEZ BOTIJA, R.:** "Sobre la presencia de la esquistosomiasis ovina en España". *Rev. Patron. Biol. Animal*, 1: 31-36. 1954.

- SANCHEZ COVISA, I.:** "Un caso de bilharziasis vesical en Madrid". Arch. Med. Cir. y Esp. 7: 112-115, 1922.
- SANTOS, E.; TRUICK, S.R.; AARONSON, S.A.; PULCIANI, S. and BARBACID, M.:** "T 24 human bladder carcinoma oncogene is an activated form of the normal human homologue of BALB - and Harvey USV transforming genes". Nature, 298: 343-347. 1982.
- SCHWARTZ, D.A.:** "Helminths in the induction of cancer. I. Schistosoma haematobium and bladder cancer". Trop. Geogr. Med., 33: 1-7. 1981.
- SCOTT, D.; SENKER, K. and ENGLAND, E.C.:** "Epidemiology of human Schistosoma haematobium infection around Volta Lake, Ghana, 1973-1975". Bull. W.H.O., 60: 89-100, 1982.
- SCRINGEOUR, E.M. and GAJDUSEK, D.C.:** "Involvement of the central nervous system in Schistosoma mansoni and Schistosoma haematobium infection. A review". Brain, 108: 1023-1038. 1985.
- SELLIN, B.; REY, J.L.; SIMONKOVICH, E.; SELLIN, E. and MOUCHET, F.:** "Essai de lutte par chimiothérapie contre Schistosoma haematobium en zone irriguée sahélienne au Niger". Medecine Tropicale, 46: 21-30. 1986.
- SHAMMA, A.H.:** Schistosomiasis and cancer in Iraq". Am. J. Clin. Pathol., 25: 1283-1284. 1955.
- SHAMMA, A.H.; RASSAM, A.J. and FAWZI, A.H.:** "Schistosomiasis and cancer in Iraq. Part II. A statistical review". J. Fac. Med. Baghdad, 7: 115-122. 1965.
- SHAWKY, A.S.H.; AMIN, N.A.M. and MOHAMED, G.M.:** "Potential hazards of bacterial infections associated with bilharziasis in humans: II. Mutagenic activity of Staphylococcal culture

filtrates". Cairo (Egypt): Proc. First Fed. Conf. Genet., 1: 605-609. 1979.

-SHAWKY, A.S.H.; KADRY, A.E.R.M. and MOHAMED, G.M.: "Potential hazards of bacterial infections associated with bilharziasis in humans: III. Further evidence on the genetic activity of some Staphylococcal culture filtrates in yeast". Cairo (Egypt): Proc. 11th. Int. Conf. Yeast. Genet. Mol. Biol., 1985. (Tomado de GENTILE, 1985)

-SHEEHAN, G.J.; SEKLA, L. and HARDING, G.K.: "Urinary schistosomiasis - A report of four cases and review". Canadian Medical Association Journal, 131: 1361-1364. 1984.

-SHIPKEY, F.H.: "Squash technique for rapid indentification of Schistosoma ova". Annals of Saudi Medicine. 6: 71-72' 1986.

-SIMON VICENTE, F.: "Esquistosomiasis en el ganado de algunas provincias del Oeste de España". S.C. Bol. Inf. Col. Vet. España, 187: 41-52. 1969.

-SKRABANEK, P. and WALSH, P. Edits.: "Bladder Cancer (UICC Technical Report Series, vol. 60). International Union Against Cancer. p: 118-121. Geneva, 1981.

-SLEIGH, A.C. and MOTT, K.E.: "Schistosomiasis". In: "Clinics in Tropical Medicine and Communicable Diseases"., Vol. 1; no.3, "Epidemiology and control of Tropical Diseases". Gilles, H.M. Edit.; W.B. Saunders Co., pp: 643-670. London, 1986.

-SMITH, J.H.; KARMEL, I.A.; ELWI, A. and LICHTENBERG, F.: "A quantitative post mortem analysis of urinary schistosomiasis in Egypt. I. Pathology and pathogenesis". Am. J. Trop. Med. Hyg., 23: 1054-1071. 1974.

- SMITH, V.S.:** "Are vesical calculi associated with *Trichosomoides crassicauda*, the common bladder nematode of rats?". *J. Parasitol.*, 32: 142-149. 1946.
- SPAROW, C.H.:** "Bilharziasis in the human eye. Report of a case". *Centr. Afr. J. Med.*, 12: 55-56. 1966.
- STIKER, G.; SCHNEFFNER, W. und SWELLENGREBEL, N.H.:** "Wurmkrankheiten Geschichtliche linleitung Mense". *Handbuch der tropenkrankheiten*, 5: 1-24, 1929. Tomado de Chatelain (1978).
- STOLL, N. R. :** "This wormy world". *J. Parasitol.*, 33: 1-8, 1947.
- STUIVER, P.C.:** "Acute schistosomiasis (Katayama fever)". *Br. Med. J.*, 288: 221-222. 1984.
- SUTHERLAND, J.C.; BERRY, A.; HYND, M. and PROCTOR, N.S.F.:** "Placental bilharziasis. Report of a case". *S. Afr. J. Obstet. Gynaecol.*, 3: 76. 1965.
- TALIB, H.:** "The problem of carcinoma of bilharzial bladder in Iraq". *Br. J. Urol.*, 42: 571-579. 1970.
- TANNER, M.; HOLZER, B.; MARTI, H.P.; SALADIN, B. and DEGREMONT, A.A.:** "Frequency of haematuria and proteinuria among *Schistosoma haematobium* infected children of two communities from Liberia and Tanzania". *Acta Tropica*, 40: 231-237. 1983.
- TAYLOR, M.G.:** "Hybridization experiments on five species of africa schistosomes". *J. Helminthol.*, 44: 253-314. 1970.
- THORNE, K.J.I.; RICHARDSON, B.A. and VEITH,:** "Partial purification an biological properties of an eosinophil-activating factor". *Eur. J. Immunol.*, 15: 1083-1091. 1985.

-THORWALD, J.: "El alba de la medicina". Editorial Bruguera S.A.. Barcelona, 1968.

-TOSSWILL, J.H.C. and RIDLEY, D.S.: "An evaluation of the ELISA for schistosomiasis in a hospital population". Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 80: 435-438. 1986.

-TOUZE, J.E. and BERTRAND, E.: "Les manifestations pulmonaires de la schistosomiase". Medecine Tropicale, 46: 191-193. 1986.

-TRILLA, A.; CERRALBO, M.; LATORRE, X.; CORACHAN, M. y GARCIA SAN MIGUEL, J.: "Esquistosomiasis importada en nuestro medio". Enferm. Infecs., 1: 243-244. 1983.

-TROUT, G.E.; GILLMAN, J. and PRATES, M.D.: "Bilharzial cystitis and the urinary excretion of tryptophane metabolites in the Portuguese East African". Acta U.I.C.C., 18: 575-577. 1962.

-VALDIVIA, J.G.; LOPEZ, J.L. y ROMERO, F.: "Bilharziosis urinaria: Aportación de un caso". Arch. Esp. Urol., 38: 68-71. 1985.

-VOGEL, H.: "Experimentelle Infektionen mit Schistosoma haematobium am mangaben und Schimpansen". Ann. Soc. Belge Med. Trop., 47: 107-115. 1967.

-WAHL, D.V. and CHAPMAN, W.H.: "The application of data on the survival of eggs of Trichosomoides crassicauda (Bellingham) to the control of this bladder parasite in laboratory rat colonies". Lab. Animal Care, 17: 386-390. 1967.

-WALLACE, D.M.: "Surgical approach to the bilharzial ureter". Emirates Medical Journal, 3: 256. 1980.

-WARREN, K.S. and NEWILL, V.A.: " Shistosomiasis: A bibliography of the world's literature from 1852 to 1962" (10.286 citas). Tomado de Chatelain (1978). Vol I-Keyword index; Vol II Author index. The press of western reserve university, Cleveland, 1967.

-WARREN, K.S.: "The pathology of schistosome infections".
Helminthol. Abstr., 42: 592-633. 1973.

-WARREN, K.S.: "Regulation of the prevalence and intensity of schistosomiasis in man. Immunology or ecology?". J. Infect. Dis., 127: 595-609. 1973.

-WEEDEN, D.; HOPEWELL, J.P.; MOORHEAD, J.F.; SWENY, P. and FERNANDO, O.N.: "Schistosomiasis in renal transplantation". Br. J. Urol., 54: 478-479. 1982.

-WHITAKER, R.H.: "Methods of assessing obstruction in dilated ureters". Br. J. Urol. 45: 15-22. 1973.

-WHITMORE, W.F.Jr. and MARSHALL, V.F.: "Radical total cystectomy for cancer of the bladder. 230 consecutive cases five years later". J. Urol., 87: 853-868. 1962.

-WHITMORE, W.F.; BATATA, M.A.; GHONEIM, M.A.; GRABSTALD, H. and UNAL, A.: "Radical cystectomy with or without prior irradiation in the treatment of bladder cancer". J. Urol., 118: 184-187. 1977.

-WILKINS, H.A.; GOLL, P.H.; MARSHALL, T.F. de C. and MOORE, P.J.: "Dynamics of Schistosoma haematobium infection in a Gambian community. I. The pattern of infection in the study area". Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 78: 216-221. 1984.

-WILKINS, H.A.; GOLL, P.H.; MARSHALL, T.F. de C. and MOORE, P.J.: "Dynamics of Schistosoma haematobium infection in a Gambian community. III. Acquisition and loss of infection". Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 78: 227-232. 1984.

-WILKINS, H.A.; BLUMENTHAL, U.J.; HAGAN, P.; HODGSON, J. and MENON, A.: "Transmission of urinary schistosomiasis in man-made habitats in The Gambia". *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, pp. 1009. 1986.

-WILKINS, H.A.; BLUMENTHAL, U.J.; HAGAN, P.; HAYES, R.J. and TULLOCH, S.: "Resistance to reinfection after treatment for urinary schistosomiasis". *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 81: 29-35. 1987.

-WILKINS, A. and GILLES, H.: "Schistosomiasis haematobia". In: "Bailliere's. Clinical Tropical Medicine and Communicable Diseases". Bailliere Tindall Ed. Vol 2. no. 2. "Schistosomiasis" Mahmoud, A.A.F. pp: 333-348. London, 1987.

-WRIGHT, C.A.: *Trans. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 55: 225. 1961. (Tomado de Chatelain, 1978).

-WRIGHT, C.A. and ROSS, G.C.: "Hybrids between *Schistosoma haematobium* and *Schist. matthei* and their identification by isoelectric focusing of enzymes". *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 74: 326-332. 1980.

-WRIGHT, E.D.; CHIPHANGWI, J. and HUTT, M.S.: "Schistosomiasis of the female genital tract. A histopathological study of 176 cases from Malawi". *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 76: 822-829. 1982.

-WRIGHT, W.H.: "Geographical distribution of schistosomes and their intermediate hosts". In: *Epidemiology and Control of Schistosomiasis (Bilharziasis)*. Ansari, N. Edit., pp: 320-349. S. Karger, Basel, 1973.

-YAMAGUTI, S.: "A synoptical review of life histories of digenic trematodes of vertebrates". Keigaku Publishing Co. Edit.; Tokyo, 1975.

-YOUNG, S.W.; HIGASHI, G.I. and KAMEL, R.: "Interaction of Salmonellae in host-parasite relations". *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 67: 797-803. 1973.

-ZAMAN, V. and KEONG, L.A.: "Trematodes". In: "Handbook of Medical Parasitology". ADIS Health Science Press, NY, 1982.