

## MEDICINA AL DIA

**ANTICUERPO CONTRA EL ANTIGENO NUCLEAR  
DE LA ARTRITIS REUMATOIDE (ANTI-RANA).  
SIGNIFICADO CLINICO.**

**Dr. Jorge Gobaira Maluf  
Reumatólogo.**

## PARTE II

## V).- MATERIAL Y METODOS

**CLINICO:**

Durante un período de 12 meses se seleccionaron 122 pacientes con diversas enfermedades, colectándose de cada uno 12 ml. de sangre, la cual fue centrifugada a 3,000 rpm. durante 15 minutos, obteniéndose unos 5 ml. de suero, los cuales fueron inmediatamente conservados a  $-20^{\circ}\text{C}$ . hasta que fueron procesados.

Nuestra población de pacientes fue dividida en 4 grupos:

Grupo I: Artritis Reumatoide: Se colectaron 60 sueros de pacientes que reunían criterios de A. R. definida o clásica de acuerdo a la clasificación de la ARA.<sup>43-44</sup> Este grupo estaba formado por 45 pacientes con A. R. seropositiva y 15 con A. R. seronegativa. Las que fueron consideradas seronegativas tenían una prueba de látex persistentemente negativa y una prueba de Waaler-Rose negativa o a títulos menores de 1:40.

Todos los pacientes fueron interrogados y sometidos a examen físico completo, tomando en consideración edad, sexo, fecha de inicio de la enfermedad, duración, tratamiento y respuesta al mismo, clasificación anatómica y funcional; relacionando estas características clínicas con la presencia de anti-RANA.

Grupo II: Compuesto por 29 pacientes con padecimientos reumáticos distintos a la A. R. incluía 8 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), 6 con Esclerodermia (ESP), 3 con Síndrome de Sjögren, 2 Dermatomiositis (DM), 2 Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, 2 Espondilitis Anquilosante, 2 Osteoartritis (OA), Uno con Poliarteritis Nudosa Cutánea (PAN) y Uno con Artritis Enteropática (EA). Además incluía dos pacientes con tenosinovitis crónica.

En todos los pacientes el diagnóstico fue establecido en base a criterios clínicos, serológicos, radiológicos e histológicos cuando el caso lo requirió.

Grupo III: Este tercer grupo de pacientes estaba compuesto por 13 pacientes con una serie de enfermedades no reumáticas, pero con algún tipo de aberración inmunológica, e incluía 7 pacientes con Endocarditis Infecciosa (EI), 2 pacientes con Neumopatía Intersticial y uno de cada uno

con enfermedades como T. B. pulmonar, Glomerulonefritis Proliferativa Difusa, Vitiligo y Arteritis.

El diagnóstico de estas enfermedades se realizó en base a criterios clínicos, radiográficos, bacteriológicos e histopatológicos, de acuerdo a cada caso individualmente.

Grupo IV: Formado por 20 donadores voluntarios de sangre, que constituían nuestros controles sanos.

La distribución de los 4 grupos se ilustra en la Tabla No.3.

**POBLACION DE PACIENTE INCLUIDA EN EL  
ESTUDIO**

**TABLA No.3**

---

**GRUPO I: ARTRITIS REUMATOIDE (60)**

a) - F. R. - - 45

b) - F. R. - - 15

**GRUPO II: ENFERMEDADES REUMATICAS  
DISTINTAS**

A.A. R. (29)

LES (8): EMTC (2): DM (2): ESP (6): SS (3): EA  
(2) OA (2): PAN (1): AE (1): Tenosinovitis (2).

**GRUPO III: ENFERMEDADES NO REUMATICAS (13)**

E. I. (7): NEUMOPATIA (2): GNPD (1): T.B. (1)  
VITILIGO (1): ARTERITIS (1).

**GRUPO IV: CONTROLES SANOS (20).**

---

n- 122 pacientes.

Nuestra población de pacientes sin A. R. (Grupo II y III) se distribuyó como se señala en la Tabla No.4: Relacionando ambos grupos a la presencia del anticuerpo anti-RANA.

TABLA No.4

n-42 pacientes.

## FACTOR REUMATOIDE

POSITIVO  
18/42NEGATIVO  
24/42

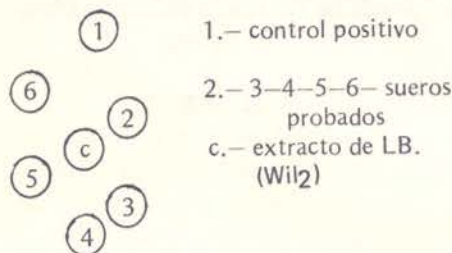
## SEROLOGIA:

Todos los sueros fueron probados contra un extracto de linfocitos B humanos, Wil<sub>2</sub>, mantenidos en cultivo en medio RPMI-1640 adicionado con glutamina y suero fetal de ternera. El extracto se obtuvo por sonicación de los linfocitos, con energía máxima durante 3 minutos utilizando un sonicador Brawn.

La concentración protéica media como DO280mm. fue 50.0U.

Se realizó microinmunodifusión en placas de agarosa al 1 o/o en un amortiguador salino fosfatado (PBS), el cual contenía 1 g. de agarosa, 99.9 ml. de PBS y 0.1 ml. de azida de sodio al 10 o/o. Se confeccionaron placas de 3 ml. de agarosa, con un pozo central y 6 periféricos de 3mm. de diámetro y a una distancia de 2.5 mm. (Fig. No.4).<sup>11</sup>

FIGURA No.4



Se colocó el extracto de linfocitos B (Wil<sub>2</sub>) en el pozo central, en el pozo 1 el control positivo, el cual era el suero Burney, (el mismo suero en que Alspaugh y Tan describieron por primera vez el anticuerpo anti-RANA) el cual fue donado por el DR. E. M. Tan.

En los restantes pozos se colocaron los sueros de los pacientes.

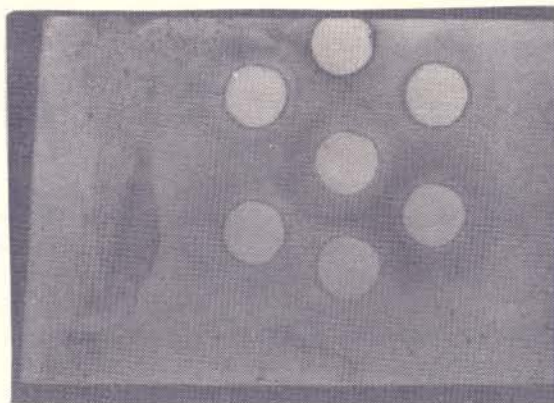
De cada uno de ellos se colocaron 50 microlitros, realizándose lecturas a las 24,48 y 72 horas.

En los casos en que hubo más de una línea de precipitación o en los que no hubo identidad inmunológica con el suero prototipo, se investigaron otros anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo.

## VI.- RESULTADOS

El anticuerpo anti-RANA fue detectado en 43 de 60 pacientes con A. R. con una incidencia de 72 o/o.

FOTO No.1



1.- Control positivo - centro - wil<sub>2</sub>  
2-3-5- A. R. ser positiva.  
4-6 A. R. seronegativa.

Las líneas de precipitación muestran clara identidad inmunológica con la del suero prototipo.

En A. R. seropositiva, el anti-RANA se detectó en 33 de 45 pacientes (73 o/o) y en A. R. seronegativa se encontró en 10 de 15 pacientes. (Tabla No.5).

TABLA No.5

## INCIDENCIA DE ANTI-RANA EN A. R.

n-60 Pacientes

Enfermedad	F. R.	Anti-Rana
A. R.	pos. neg.	43/60-72 o/o
A.R.	pos.	33/45-73 o/o *
A.R.	neg.	10/15-67 o/o *

\*NDS (no diferencia significativa).

Al comparar la incidencia de anti-RANA encontrada en A. R. seropositiva y en A. R. seronegativa, no encontramos diferencia estadística significativa.

De un total de 43 pacientes con A. R. anti-RANA positivo, en 29 de ellos fue posible demostrar evidencia clínica de alguna manifestación extra articular, siendo la incidencia de 67 o/o. Por el contrario, el grupo de 17 pacientes con A. R. anti-RANA negativo, en solo 4 de ellos se encontraron manifestaciones extra-articulares de la enfermedad, para una incidencia de 25 o/o. Al comparar estos datos en la curva de distribución binomial, el resultado fue estadísticamente significativo ( $P \leq 0.005$ ). Además, al aplicar la prueba de Chicuadrado ( $X^2$ ), el resultado obtenido fue altamente significativo ( $X^2=9.58$ ).

Los resultados obtenidos al aplicar el análisis estadístico significan, que de cada 10 pacientes con A. R. y manifestaciones extra-articulares, en 6 de ellos se podrá demostrar la presencia del anti-RANA.

En la Tabla No.6 se ilustra la incidencia de manifestaciones extra articulares relacionada a la presencia del anticuerpo anti-RANA.

**TABLA No.6**

**RELACION ENTRE MANIFESTACIONES EXTRA-ARTICULARES Y ANTI-RANA EN A. R.**

Anti-Rana	Manifestaciones Extra-Articulares		
	Presentes	Ausentes	
Positivo	29 (67 o/o)*	14 (33 o/o)*	43
Ne			100o/o
Negativo	4 (24 o/o) *	13 (76 o/o)	17 100o/o
	*P 0.005	38	27
	$\chi^2 - 9.58$		60

Las manifestaciones extra-articulares más frecuentes detectadas en A. R. anti-RANA positivo fueron: Nódulos reumatoides (42), S. de Sjögren (11), Pulmones (20), Neuropatía (6), Oculares (9). Esplenomegalia en dos pacientes, sin otra evidencia de Síndrome de Felty.

En A. R. anti-RANA negativo, tres pacientes tenían nódulos reumatoides y uno con complicaciones pulmonares. En la Tabla No.7 se ilustran las manifestaciones extra-articulares más frecuentes en los pacientes anti-RANA positivo y negativo. En algunos pacientes fue posible detectar más de una manifestación extra-articular al mismo tiempo.

**TABLA No.7**

**MANIFESTACIONES EXTRA-ARTICULARES MAS FRECUENTES EN A. R. RELACION CON LA PRESENCIA DE ANTI-RANA.**

	ANTI-RANA	
	Positivo	Negativo
Esplenomegalia	** (2)	
Oculares	*** (3)	
Neuropatía	*** ** (5)	
Pulmonares	*** *** (6)	* (1)
S. De Sjogren	**** **** (8)	
Nódulos Reumatoides	*** *** (9) ***	** ** (4)

Al comparar la incidencia del anticuerpo con otras características de la A. R. tales como inicio, duración respuesta al tratamiento y actividad de la enfermedad, no fue posible demostrar ninguna relación atribuible a la presencia del anti-RANA.

Considerando la posibilidad de que la presencia de anticuerpos antigammaglobulinas (factor reumatoide), pudiese estar relacionado con la severidad de la enfermedad, determinamos la incidencia de manifestaciones extra-articulares considerando solamente la presencia o ausencia de F. R. Encontramos que la incidencia de manifestaciones extra-articulares en A. R. seropositiva fue del 50 o/o, mientras que en A. R. seronegativa fue del 40 o/o. Al someter a análisis estadísticos estos datos, los resultados obtenidos demostraron que no existía diferencia significativa. (Tabla No.8).

De modo que esta característica serológica en si misma no tiene significado clínico.

**TABLA No.8**

**INCIDENCIA DE MANIFESTACIONES EXTRA-ARTICULARES EN A. R. RELACION CON F. R.**

Enfermedad	Manifestaciones Presentes	Extra-Articulares Ausentes	
A. R. -	27/45-60 o/o *	18/45-40 o/o	100 o/o
A. R.	6/15-40 o/o *	9/15-60 o/o	100 o/o
* NDS	13	27	60

En el grupo II, formado por 29 pacientes con enfermedades reumáticas distintas a A. R., se logró detectar el anti-RANA en 8 pacientes, resultando en una incidencia de 27 o/o.

No fue posible determinar en cual de estas enfermedades reumáticas fue mayor la incidencia de anti-RANA, debido a que el grupo era muy heterogéneo y al dividirlo por enfermedades no resultó comparable.

En el grupo III, formado por 13 pacientes con diversas enfermedades no reumáticas, el anti-RANA fue positivo en 5 pacientes, resultando una incidencia de 38 o/o.

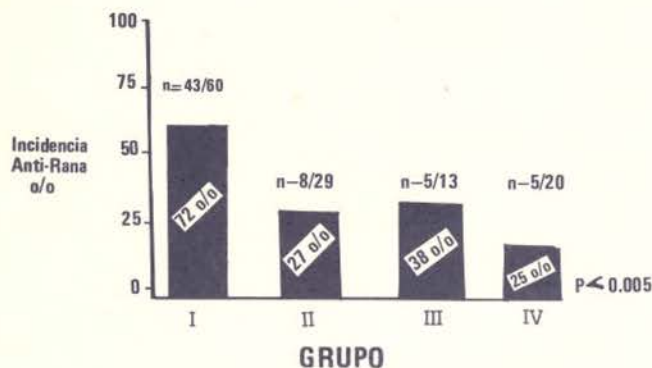
En el grupo IV, formado por 20 controles sanos, la incidencia de anti-RANA fue de 25 o/o, encontrándose en 5 de los 20 individuos.

Al comparar la incidencia de anti-RANA encontrada en los grupos II, III, IV, con los resultados obtenidos en A. R., el resultado estadístico fue significativo en grado marginal ( $P < 0.05$ ).

En la Tabla No.9 se ilustra la incidencia del anticuerpo anti-RANA en nuestros 4 grupos de pacientes, así como el significado estadístico al comparar la incidencia de anti-RANA de cada grupo con la encontrada en Artritis Reumatoide.

TABLA No.9

## INCIDENCIA DE ANTI-RANA EN A. R. Y OTRAS ENFERMEDADES Y CONTROLES SANOS



Grupo I: A. R. — Grupo II: Enf. Reumat. distintas a A. R.

Grupo III: Enf. no reumat. Grupo IV: Controles sanos.

Nuestra población de pacientes de los grupos II y III fueron reagrupados haciendo un total de 42 pacientes, los cuales fueron divididos en dos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de factor reumatoide: relacionándolo a la presencia de anti-RANA.

De 18 pacientes con F. R. positivo, en 8 de ellos se detectó el anticuerpo contra el antígeno nuclear de la Artritis Reumatoide, resultando en una incidencia de un 44 o/o siendo los restantes 10 pacientes anti-RANA negativo (56 o/o).

De los 24 pacientes con F. R. negativo, en 5 de ellos el anti-RANA fue positivo (21 o/o). Al comparar los pacientes anti-RANA positivo con relación al factor reumatoide, no hubo diferencia estadísticamente significativa. (Tabla No.10).

TABLA No.10

## RELACION ENTRE ANTI-RANA Y FACTOR REUMATOIDE EN ENFERMEDADES DISTINTAS A. A. R.

n—42 pacientes

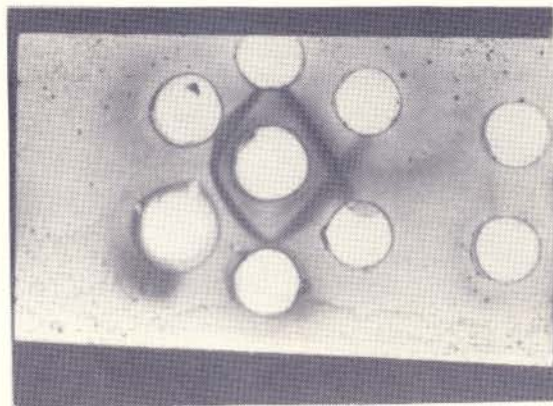
F. R.	Anti-Rana Positivo	Anti-Rana Negativo
Positivo	8/18—44 o/o	10/18o/o * 56 o/o
Negativo	5/24—44 o/o*	19/24—79 o/o

\* NDS (no diferencia significativa).

En los casos en que no hubo identidad inmunológica con el suero prototipo o hubo doble línea de precipitación, se investigaron otros antígenos extraíbles del núcleo (foto No.2). Como se aprecia en la fotografía, ninguno de los sueros mostraron identidad inmunológica con la del control positivo. El suero correspondiente al pozo No.2—5—6 (del mismo paciente), y el paciente

correspondiente al pozo No.3 tenían anti-Sm. En el suero del pozo No.4 se logró detectar SS-A.

FOTOGRAFIA No.2



Immunodifusión mostrando líneas de precipitación sin identidad inmunológica con el suero prototipo.

## VII.— DISCUSION

Los resultados confirman la asociación entre A. R. y la presencia de anticuerpo anti-RANA, como consecuencia de la interacción entre el virus EB y linfocitos B.

En los estudios iniciales el anticuerpo anti-RANA fue detectado en el 67 o/o de los pacientes con A. R. seropositiva y en un 18 y 8 o/o en A. R. seronegativa y controles sanos respectivamente.<sup>8-9</sup>

Posteriormente se demostró igual incidencia en A. R. seropositiva y seronegativa. Usando técnicas más sensibles, el anti-RANA se encontró en un 95 o/o de las A. R. y hasta en un 25 o/o en controles sanos.<sup>10-11-12</sup>

Mediante inmunofluorescencia se logró detectar el anti-RANA en el 76 o/o de los pacientes, contra un 23 o/o demostrado por inmunodifusión en el mismo grupo de pacientes.<sup>11</sup>

Nuestros resultados obtenidos en A. R. fueron similares a los referidos previamente, hubo una incidencia total de 72 o/o lo que va de acuerdo a lo demostrado por otros investigadores.<sup>8-10-11-12</sup>

Nuestra incidencia obtenida en controles sanos fue 25 o/o. Al comparar ambos grupos la diferencia estadística fue marginal ( $P < 0.05$ ). Esto posiblemente indica que la prevalencia de infección por virus EB es elevada en población general, como ya había sido observado.<sup>45</sup>

La alta incidencia de anti-RANA encontrada en enfermedades no reumáticas (37 o/o), apoya el hecho de la amplia distribución que tiene el virus.

Cuando se trató de pacientes con diversos padecimientos, entre ellos algunos que cursan con estímulo importante del sistema inmune, la frecuencia de anti-RANA fue aún mayor, aunque se conservó la diferencia estadística marginal al compararla con el grupo de A. R. Esta situación puede explicarse a través del estímulo policlonal al sistema inmune en el curso de respuesta inmune a un antígeno X, con generación de anticuerpos a otros antígenos con los que el individuo tuvo contacto y guardó memoria inmunológica.

La A. R. es una enfermedad reumática con un rango amplio de aberraciones inmunológicas, con una alta incidencia de AAN (60 o/o).<sup>47-13</sup>. Este hecho unido al reciente descubrimiento de la asociación de la A. R. con los antígenos del locus D/DR del sistema linfocitario, hizo pensar que el virus EB podría estar implicado en la etiopatogénesis de la A. R.<sup>27</sup>. Además, el DNA del virus EB es capaz de incorporarse al núcleo de linfocitos B, reproducirse por generaciones y comportarse como un "virus defectuoso" sin capacidad citopática.<sup>45-27</sup> Sin embargo, nuestros resultados no demuestran diferencias entre la incidencia de anti-RANA y la presencia de factor reumatoide en A. R. ni en otras enfermedades.

Se ha considerado el posible papel etiológico del virus EB en la A. R. en base a: 1) — El virus EB tiene linfotropismo para linfocitos B y se incorpora al genoma.<sup>45-27</sup>

2) — La infección de linfocitos B normales o provenientes de pacientes con A. R. estimula la síntesis de inmunoglobulina.<sup>49</sup>

3) — La asociación entre el anti-RANA y la enfermedad.<sup>8-10-11-12</sup>.

Además, se sabe que existen factores genéticos claramente asociados a A. R., como son los antígenos del locus D (HLA-DW4/DRW4) del sistema HLA. De modo que se fundamentó la hipótesis de que la interacción del virus EB en un individuo positivo para HLA-DW4 o DRW4, podría resultar en aberración inmunológica que lo llevaría a desarrollar la enfermedad. Sin embargo, la alta incidencia de anti-RANA en población general, hace difícil implicar al virus EB como factor etiológico importante.

Recientemente, Catalano y cols. demostraron que la incidencia de anti-RANA en sujetos normales con HLA-DRW4 positivo era similar a la incidencia encontrada en un grupo control sin el antígeno de histocompatibilidad presente, lo que sugiere que si la presencia de anti-RANA representa un factor de riesgo para desarrollar A. R., este es independiente del conocido factor de riesgo representado por el HLA-DRW4/DW4.<sup>42</sup>

Los estudios realizados hasta la actualidad no han demostrado relación entre la presencia del anticuerpo anti-RANA y la severidad, duración, actividad y respuesta al tratamiento de la enfermedad.<sup>8-10-11-27</sup>

Aunque en nuestra investigación encontramos una incidencia de manifestaciones extra-articulares mayor en los casos de A.R. anti-RANA negativo, siendo la diferencia altamente significativa, es posible que la obtención de estos resultados sea debido a que algunas manifestaciones extra-articulares menores, como son los nódulos reumatoides, fueron incluidas junto con otras manifestaciones mayores. Aún así, los resultados no dejan de ser significativos y deberán ser tomados en consideración en el futuro.

Resultó llamativo el hecho de que los 8 casos de SS asociado a A. R., todos tenían presente el anti-RANA, es posible que sea debido a que precisamente estos enfermos son los que cursan con mayores aberraciones inmunológicas, con la consiguiente producción de varios tipos de anticuerpos.

El papel del agente viral EB relacionado a la severidad de la enfermedad debe considerarse y merece más estudio.

Es sabido que los pacientes con A. R. seropositiva hacen una enfermedad más severa, de peor pronóstico

y más incapacitante.<sup>7-26-27</sup>. Por esta razón relacionamos la presencia del F. R., con las manifestaciones extra-articulares de la enfermedad, encontrando que no hubo diferencia significativa entre la incidencia de manifestaciones extra-articulares y la presencia de F. R.

De la misma manera no hubo relación entre la presencia de F. R. y el anticuerpo anti-RANA en los otros grupos de enfermedades distintas a A. R.

A pesar de que la incidencia del anticuerpo anti-RANA es elevada en A. R., el papel de dicho anticuerpo como un posible "marcador inmunológico" de la enfermedad debe cuestionarse, debido a la alta prevalencia de infección por virus EB en población general.

#### IV).— CONCLUSIONES

Aunque la incidencia de anti-RANA es más elevada en A. R. que en otras enfermedades y controles sanos, el significado estadístico de la diferencia es solo marginal, lo que hace necesario extender el estudio y realizarlo de una manera más cuantitativa.

La alta incidencia de anti-RANA en otras enfermedades distintas a A. R. y en controles sanos, sugiere la alta prevalencia de virus EB en nuestro medio.

La posibilidad de que el virus EB juegue un papel importante en la etiopatogénesis de la A. R. parece improbable.

La presencia del anticuerpo anti-RANA no guarda relación con la presencia de F. R. en A. R. ni en otras enfermedades.

Es posible que la alta incidencia de anti-RANA en A.R. con manifestaciones extra-articulares, sea debido a que aquellos pacientes con mayor rango de aberraciones inmunológicas, tengan una expresión más generalizada de la enfermedad, al tiempo que tienen más alteraciones serológicas, incluyendo la presencia de anti-RANA.

El momento presente, la determinación de este anticuerpo no parece tener utilidad clínica, sobre todo tomando en consideración lo laborioso y caro que resulta la obtención del antígeno.

La investigación en campo de la A. R. en relación al virus EB, deberá reorientarse y quizás con el desarrollo de técnicas más sofisticadas se aporte evidencia directa de la posible participación viral en el origen multifactorial de la enfermedad que hoy llamamos Artritis Reumatoide.

#### BIBLIOGRAFIA

- 6.— Baum, J.: "Infection in Theumatoid Arthritis". *Arthritis Rheum.* 14: 135-137, 1971.
- 7.— Christian, C. L. y Paget, S. A.: "Rheumatoid Arthritis. Immunological Diseases", 3er. Ed. (Samter, Med.), Boston, Little, Brown & Co. pp. 1061-1967.
- 8.— Alspaugh, M. A. y Tan, E.M.: "Serum antibody in Rheumatoid Arthritis reactive with a cell-associated antigen. Demonstration by precipitation and immunofluorescence. *Arthritis Rheum.*, vol. 19, No.4, pp. 711-19, 1976.
- 9.— Alspaugh, M. A. y cols.: "Lymphocytes transformed by Epstein-Barr Virus". Induction of nuclear antigen reactive with antibody in Rheumatoid Arthritis. *J. Exp. Med.*, Vol. 147, pp. 1018-27, 1977.
- 10.— Catalano, M. A.; Carson, D. A.; Niederman, J. C.; Feorino, P. y Vagahn, J. "Antibody to the rheumatoid arthritis nuclear antigen". It's relationship in vivo Epstein-Barr virus infection. *J. of Clin. Invest.* vol. 65, pp. 1238-1242, 1980.

11.— Catalano, M. A., D. A., Slovin, S. F., Richman, D. D. y Baughan, J. H. "Antibodies to Epstein-Barr Virus-determined antigens in normal Subjects and in patients with seropositive Rheumatoid Arthritis" *Proc. Natl. Acad., Sci.*, vol. 76, pp. 5825-5828, 1979.

12.— Ng, K. C., Brown, K. a., Perry, J. D. y Holborow, E. J.: "Anti-RANA antibody a marker for seropositive and seronegative Rheumatoid-Arthritis. *Lancet*; March. 1, pp. 447-449, 1980.

13.— Reves-López, P. A. y Arroyave, C. M.: "Anticuerpos Antinucleares y el sistema del Complemento en Enfermedades Reumáticas Generalizadas". *Biométrica*, 11, 1, 1-10, 1977.

20.— Baum, J.; "Infection in Rheumatoid Arthritis in monozygotic twins: A case report and review of the literature. *Arthritis Rheum.*, 11: 33-36, 1968.

26.— Christian, C. L.: "Ehe possible significance of the" rheumatoid fctor". *Arthritis Rheum.*, 4 :86-88, 1961.

27.— Vaughn, J.H.: "Rheumatoid Arthritis, rheumatoid factor and the Epstein-Barr virus". *J. Rheumatol.*, vol. 6, pp. 381, 1979.

42.— Catalano, M. A., Carson, D. A. Statsny, P. Freer, S. y

Vaughan, J. H.: "Correlation between anti-RANA and anti-WBNA titers in normal subjects with and without HLA-DRW4". *Arthritis Them.*, Vol. 23, No.9, pp. 1049-1052, 1980.

43.— American Rheumatism Association, criteria for diagnosis and classification of theumatic diseases: *Primer in Theumatic Diseases.*

44.— Ropes, M. W. y cols.: "Diagnostic Criteria for Rheumatoid Arthritis (1958-revisión). *Bull. Rheum. Dis.*, 9-175-176, 1968.

45.— Henle, W. y Henle, G.: "Epidemiologic aspects of Epstein-Barr virus (EBV) Associated Diseases". En: *Genetic Variation of Viruses. Annals of the New York Academy of Scienses*, vol. 354, pp. 326-331, 1980.

46.— Dobloug, J. A. y cols.: "HLA antigens and Rheumatoid Arthritis". Association between HLA-DRW4, positivity and IgM rheumatoid factor production. *Arthritis Rheum.* Vol. 23 No.3, pp. 309, 1980.

47.— Panayi, G. S. Wooley, P. H. y Batchelor, J. R.: "HLA-DRW4 and Rheumatoid Arthritis". *Lancet*, 1: 730, 1979.

48.— Slaughter, L. y cols.: "In vitro effects of Epstein-Barr virus on peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis and normal subjects". *J. Exp. Med.*, vol. 148, pp. 1429, 1978.