

"INCIDENCIA DEL FACTOR REUMATOIDE EN 200 ADULTOS SANOS DOMINICANOS

* Dra. Patricia González Pittaluga
 ** Dr. Carlos Heriberto García Lithgow
 ** Dr. Jorge Gobaira Maluf

El objetivo principal de nuestra investigación es demostrar que un porcentaje variable de personas, clasificadas por sexo, edad y método de detección, puede tener la prueba del Factor Reumatoide positivo sin tener enfermedad reumática.

FACTOR REUMATOIDE. SIGNIFICADO.

El término Factor Reumatoide (FR) surge de las observaciones de Waaler y Rose, quienes notaron que en un alto porcentaje de pacientes con Artritis Reumatoide (AR), el suero de los mismos aglutinaba eritrocitos de carnero sensibilizados con anticuerpos antieritrocitos de conejo. Desde entonces la naturaleza del anticuerpo de estos factores ha sido bien estudiada.

Los FR se conocen hoy día como anticuerpos específicos de determinantes antigénicos sobre la fracción Fc de la inmunoglobulina G humana o animal. Los FR existen comúnmente en tres grandes clases de inmunoglobulinas: IgM, IgG, e IgA y poseen características específicas para muchos determinantes antigénicos. La seropositividad de pacientes con AR o con otras enfermedades son usualmente determinadas por la prueba de fijación de latex o pruebas de aglutinación de glóbulos rojos. Estos ensayos reflejan primariamente la presencia de FR IgM. Ultimamente se han determinado valores muy altos de FR IgE en sueros de pacientes con síntomas extraarticulares significativas (vasculitis reumatoidea). La presencia de FR no es única de la AR y una prueba positiva para estos anticuerpos nun-

ca debe ser usada como criterio determinante para diagnosticar AR; de la misma manera una prueba negativa no descarta la enfermedad.

SIGNIFICADO BIOLOGICO E INMUNOPATOGENESIS.

La habilidad de producir FR es evidentemente una propiedad normal del sistema inmunológico y la actividad del FR está distribuida como una variable continua, siendo la prevalencia global en personas normales menores de 60 años por debajo de 4%. La mayoría de los individuos con actividad sérica antiglobulínica del tipo FR y hasta algunos títulos altos, no tenían AR. Por otra parte es bien sabido que en el paciente reumático la seropositividad, especialmente en las clases de títulos altos, se asocia a complicaciones sistémicas, tales como: vasculitis nodular y neuropatías. El papel fisiológico de los FR, reumáticos difieren en algún aspecto más que en el título de otros FR no reumáticos.

MÉTODOS DE DETECCIÓN

La gama más amplia de métodos de detección de FR se apoya en los métodos de aglutinación o floculación de células de IgG cubiertas o partículas como punto final del proceso de prueba. Debido a la polivalencia de la IgM estas pruebas tienden a enfatizar la presencia de FR IgM. La prueba del Latex es el método más usado para la detección de FR. La prueba de floculación de Bentonita, la prueba de aglutinación de hematíes sensibilizados de ovejas y la prueba de aglutinación de células D humanas sensibilizadas, han sido populares en algunos centros. La prueba de Latex y la Floculación de Bentonita usan IgG humana para sensibilización de las partículas de la prueba.

El método de Elisa, inmunoensayo marcado enzimáticamente, es un suplemento rápido y algunas veces sustituye

(*) Médicos generales.

(**) Médico reumatólogo, Hospital Dr. Salvador B. Gautier Santo Domingo, R.D., y profesor de Reumatología, Escuela de Medicina, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), Santo Domingo, R.D.

el RIA y la inmunofluorescencia. El principio de Elisa es similar al de la inmunofluorescencia.

INCIDENCIA EN DIVERSAS ENFERMEDADES

En títulos bajos los FR son encontrados en pequeño porcentaje de adultos jóvenes. Pero al aumentar la edad, la prevalencia de pruebas positivas para FR aumenta. Una alta prevalencia de FR, también se encuentra en personas con muchas infecciones, Virus de Ebstein Barr,¹⁸ alergias,³⁰ endocarditis bacteriana aguda y subaguda, sífilis, glomerulonefritis aguda y crónica, Schistosomiasis, Cá gastrointestinal, Leishmaniasis, TB, lepra, personas con vacunaciones recientes (antitetánica y antitifoidea), otitis media con derrame, infecciones estafilocócicas crónicas, después de bacteremia por neumococo. Estas observaciones han sugerido que exposiciones extensas o persistentes a antígenos, inducen a la síntesis de FRs. En muchas enfermedades pulmonares, la prevalencia de los FR también está aumentada incluyendo Fibrosis Pulmonar Idiopática, Silicosis, Asbestosis y otras. Los FR IgM constituyen un ingrediente esencial de crioglobulinas mixtas y su presencia está relacionada a la patogenicidad de la enfermedad. Aun más, FR IgG forman un componente esencial en las anomalías de proteínas séricas de la púrpura hipergamaglobulinémica, pero no obstante, una prueba positiva para FR nunca debe ser usada como criterio único para el diagnóstico de la AR.

MATERIALES Y METODOS

Durante el período comprendido entre mayo y septiembre de 1984 seleccionamos 200 individuos adultos que fueron divididos en 4 grupos de 21-30 años, 31-40 años, 41-50 años y 51-60 años, tomando en cada grupo de edad 25 personas del sexo masculino y 25 del sexo femenino. Con el fin de cerciorarnos de que dichas personas estaban sanas, elaboramos un cuestionario que permitía descartar aquellos individuos que tuvieran una patología compatible con AR o cualquier enfermedad que pudiera interferir con el resultado del FR.

Se extranjeron 6 ml. de sangre venosa en ayunas de cada persona y la muestra se dividió en partes iguales en dos tubos. Esta se dejaba asentar hasta que se retrajera el coágulo. Luego se centrifugó la muestra y el suero obtenido fue dividido en 3 muestras de 0.05 ml.; las cuales se conservaron a -16°C hasta el momento de realizarle las pruebas.

Para la detección del FR se utilizaron tres métodos: Latex donde se emplean partículas de Latex sensibilizadas con IgG humana que reacciona con el FR presente en el suero, Rheumaton que utiliza eritrocitos de carnero sensibilizados con gammaglobulina de conejo que reacciona a su

vez con el FR presente en el suero, y por último Elisa que es una determinación cuantitativa del FR por inmunoensayo marcado enzimáticamente. Estos tres métodos detectan FR de tipo IgM. Es preciso aclarar que la prueba de Latex es una prueba de tipo cualitativa. La prueba de Rheumaton es cualitativa pero en caso de obtener una reacción de hemoaglutinación positiva se procede a realizar el FR por este método de manera cuantitativa. Un tercer método empleado, el de Elisa, es una modificación de otros inmunoensayos sensibles previamente reportados para FR marcados enzimática y radioactivamente. Este método determina el FR cualitativamente y cuantitativamente.

RESULTADOS

Al procesar los 200 sueros de las personas incluidas en nuestro trabajo de investigación pudimos constatar que 52 de los mismos fueron positivos para el FR, representando esto una incidencia global de 26%. Estos datos fueron sometidos a un análisis estadístico, aplicándoles la prueba de X² (chi cuadrado), la cual determinó que no existe diferencia significativa por lo que las tres pruebas son independientes del sexo (Tabla 1).

Tabla 1
RESULTADO GLOBAL DE LAS PRUEBAS
CLASIFICADO POR EL SEXO

Pruebas	Resultado	Femenino %	Masculino %	Totales %
Rheumaton	+	14.00	12.00	26
Latex	+	0.50	1.50	2
Elisa	+	1.00	1.00	2

Femenino = 100

Masculino = 100

N = 200

NDS (No diferencia significativa)

Los resultados obtenidos por el método de Rheumaton cualitativo en el sexo femenino detectaron 28 sueros positivos en 100 muestras analizadas para una incidencia de 28%. Estos mismos sueros fueron analizados por el método de Rheumaton cuantitativo obteniéndose 5 sueros positivos de las 100 muestras para una incidencia de 5%. (Ver Gráfica 1 y Tabla 2). Para contrastar el método cuantitativo se utilizó la distribución de la prueba T de Student obteniendo

Tabla 2
 TABLA COMPARATIVA DE LA PRUEBA REHUMATON CUALITATIVO Y CUANTITATIVO
 CLASIFICADA POR EL SEXO Y GRUPOS DE EDAD

SEXO	RESULTADO	CUALITATIVO				CUANTITATIVO			
		GRUPOS DE EDAD				GRUPOS DE EDAD			
		%				%			
		21-30	31-40	41-50	51-61	21-30	31-40	41-50	51-61
Femenino	+	40.00	20.00	20.00	32.00	8.00	8.00	0.00	4.00
	-	60.00	80.00	80.00	68.00*	92.00	92.00	100.00	96.00*
Masculino	+	20.00	28.00	24.00	24.00	8.00	8.00	8.00	4.00
	-	80.00	72.00	76.00	76.00*	92.00	92.00	92.00	96.00*

N = 200
 n = 25

* EDS

como resultado que existe diferencia significativa entre ambos métodos.

Los resultados obtenidos por el método de Rheumaton cualitativo en el sexo masculino, mostraron 24 sueros positivos en 100 muestras analizadas, representando una incidencia de un 24%. Con el método cuantitativo los mismos sueros se analizaron y 7 de ellos fueron positivos, arrojando una incidencia de un 7% (Gráfica 1 y Tabla 2). Utilizando la distribución de la prueba estadística T de Student el resulta-

do positivo en el grupo masculino es realmente diferente del grupo masculino del método cuantitativo.

Al comparar los resultados obtenidos por el método de Elisa con el método de Rheumaton cuantitativo en el sexo femenino se detectaron 2 sueros positivos en 100 muestras analizadas mediante el método de Elisa para una incidencia de 2% en contraste con un 5% del Rheumaton cuantitativo (Tabla 3). Al aplicar el análisis estadístico de la T de Student no hubo diferencia significativa entre la prueba de Eli-

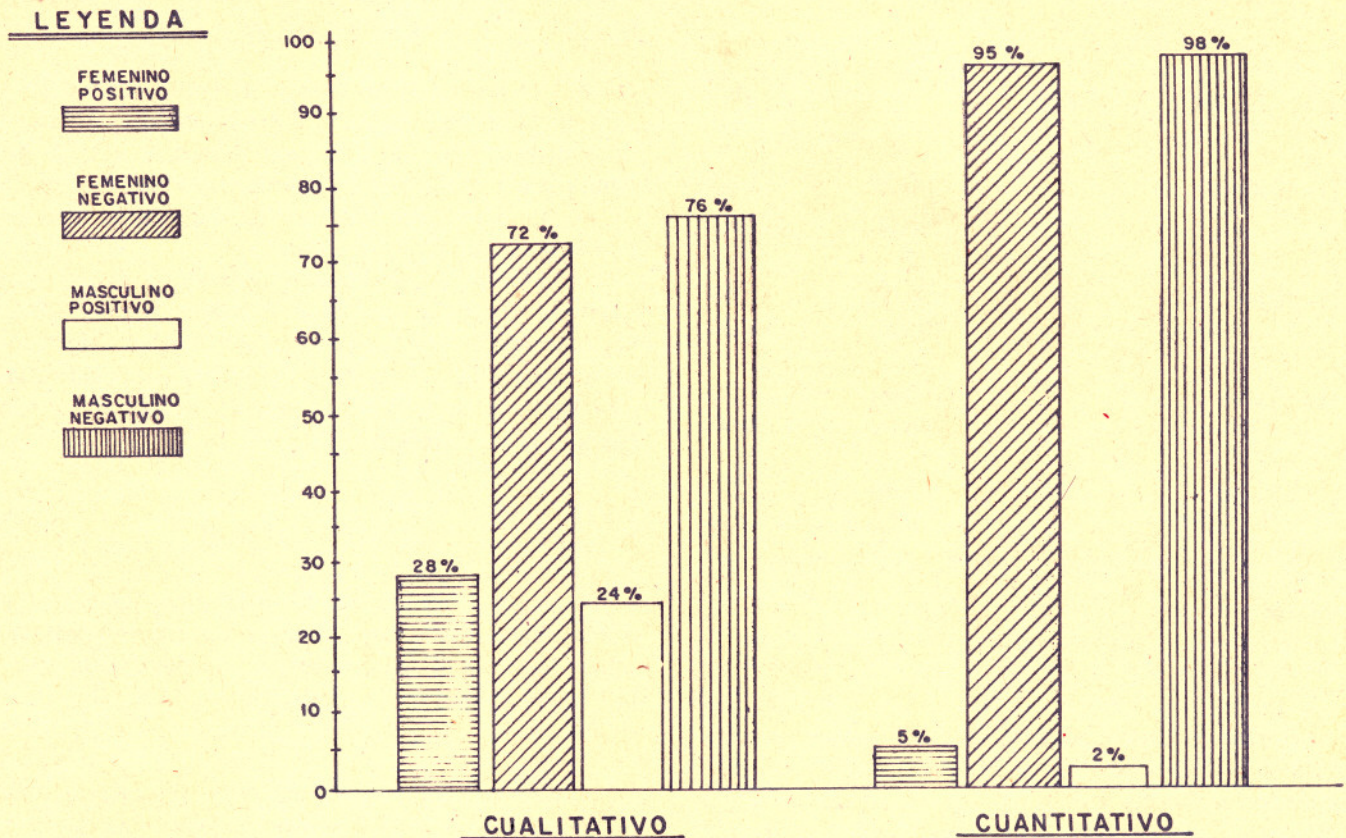
Tabla 3
 TABLA COMPARATIVA DE LAS PRUEBAS RHEUMATON Y ELISA CUANTITATIVA
 CLASIFICADA POR EL SEXO Y GRUPOS DE EDAD

SEXO	RESULTADO	RHEUMATON				ELISA			
		GRUPOS DE EDAD				GRUPOS DE EDAD			
		%				%			
		21-30	31-40	41-50	51-60	21-30	31-40	41-50	51-60
Femenino	+	8.00	8.00	0.00	4.00	4.00	0.00	0.00	4.00
	-	92.00	92.00	100.00	96.00	96.00	100.00	100.00	96.00
Masculino	+	8.00	8.00	8.00	4.00	0.00	4.00	0.00	4.00
	-	92.00	92.00	92.00	96.00	100.00	96.00	100.00	96.00

N = 200
 n = 25

NDS

GRAFICA COMPARATIVA ENTRE LOS RESULTADOS CUALITATIVOS Y CUANTITATIVOS DE RHEUMATON



sa y Rheumaton Cuantitativo en el sexo femenino.

Los resultados obtenidos mediante el método de Elisa también fueron comparados con el método de Rheumaton en el sexo masculino, siendo idénticos a los obtenidos en el sexo femenino; por lo tanto, al aplicar el análisis estadístico de la T de Student no hubo diferencia significativa entre Elisa y Rheumaton cuantitativo en el sexo masculino.

Al comparar los resultados obtenidos por los métodos de Rheumaton cualitativo y de Latex en el sexo femenino encontramos 1 suero positivo de 100 analizados por el método de Latex, lo que representa un 1% de incidencia en contraste con el 28% obtenido por el Rheumaton cualitativo (Gráfica 1 y Tabla 4). Al aplicar la T de Student vemos que existe diferencia significativa entre los resultados del método de Rheumaton cualitativo y Latex en el sexo femenino.

Al comparar los resultados obtenidos por los métodos de Rheumaton cualitativo y Latex en el sexo masculino encontramos 3 sueros positivos de 100 analizados, repre-

sentando una incidencia de 3% en contraste con 24% de incidencia de positividad con el Rheumaton cualitativo (Gráfica 1 y Tabla 4). Se le aplicó el análisis de la T de Student arrojando que existe diferencia significativa entre los resultados del método Rheumaton cualitativo y Latex en el sexo masculino.

DISCUSION

Como habíamos indicado anteriormente, la población incluida en nuestra investigación fue seleccionada de modo que fuera representativa de personas en condiciones de nutrición, higiene y salud adecuadas. No padecían de enfermedades que cursaran con FR positivo como AR, LES, polimiositis, hepatitis viral, mononucleosis infecciosa, sífilis, lepra, cáncer, glomerulonefritis aguda y crónica ni tampoco otras infecciones que pudieran interferir con el resultado de la prueba.

Tabla 4
RESULTADO DE LA PRUEBA LATEX
CLASIFICADOS POR GRUPOS DE
EDAD Y POR SEXO

Grupos de Edad	Resultado	Femenino %	Masculino %
21-30 años	+	0.00	0.00
	-	100.00	100.00
31-40 años	+	0.00	4.00
	-	100.00	96.00
41-50 años	+	0.00	4.00
	-	100.00	96.00
51-60 años	+	4.00	4.00
	-	96.00	96.00

N= 200
n = 25

NDS

Después de haber analizado los datos mediante pruebas estadísticas observamos que la incidencia de FR en nuestra población estudiada fue de un 26%. Si comparamos este valor con el reportado en la literatura mundial, vemos que en ésta se ha determinado una incidencia de un 4% en personas sanas menores de 60 años. Al aplicarle el análisis estadístico de la T de Student se comprobó que la incidencia de FR en la población investigada por nosotros fue significativamente mayor.

CONCLUSIONES

- 1) El hecho de que un Factor Reumatoide (FR) sea positivo no implica padecimiento reumático.
- 2) La incidencia de FR es significativamente más elevada en nuestra población estudiada (26%) que la incidencia de FR reportada en la literatura mundial (menor de 4%).
- 3) La incidencia de positividad es significativamente mayor cuando se usa el método de Rheumaton Cualitativo.
- 4) La incidencia de positividad decrece cuando se aplica el mismo método de una manera cuantitativa.
- 5) Existe diferencia con alto significado estadístico entre la determinación de FR por el método de Rheumaton Cualitativo al compararlo con lo obtenido por otros métodos como el Latex y Elisa.

6) No existe diferencia significativa entre los resultados obtenidos con la prueba de Latex y Elisa.

7) El método de detección de FR por la técnica de Rheumaton es más sensitivo pero menos específico, sucediendo lo inverso con las técnicas de Latex y Elisa que resultan ser aparentemente más específicas pero menos sensibles.

8) Una prueba de FR positiva en un sujeto sano (falso positivo) debe negativizarse al hacer determinaciones cuantitativas, hecho éste no observado cuando se trata de pacientes con FR positivo y una enfermedad reumatológica.

9) No existe diferencia con significado estadístico entre FR, sexo y edad de los sujetos.

10) El método de Elisa es un método costoso que cuantifica el FR y a pesar de ser el más preciso los resultados obtenidos fueron comparables con aquellos detectados por el Latex. De esto podemos concluir, que debido a las condiciones características de nuestro medio, el método Latex sería el más recomendable.

RECOMENDACIONES

Teniendo como base los resultados obtenidos y conclusiones afirmadas, podríamos hacer las siguientes recomendaciones, las cuales deberán contribuir a un mejor conocimiento e interpretación de lo que significa un Factor Reumatoide Positivo.

Estas son:

1. Para interpretar un resultado de Factor Reumatoide es conveniente que el médico tenga conocimiento del método utilizado para su detección.
2. Todo suero con Factor Reumatoide positivo debe ser sometido a una determinación cuantitativa del mismo.
3. De los diversos métodos para detectar Factor Reumatoide, la técnica de Latex con la cual obtuvimos los resultados similares a la técnica de Elisa es más económica y menos laboriosa que los demás métodos empleados.

REFERENCIAS

- Abe, T.; Takeuchi, T.; Tiyotaki, M.; Koide, J.; Hosono O.; Homma, M.; Otake T.; Kano S. Anti-Idiotípico Antiboides in a Patient with Rheumatoid Factor after Pneumococcal Bacteremia. *J. Immunology*, 1984; 132(5): 2381-5.
- Anderson et al. International Reference Preparation of Rheumatoid Arthritis Serum. *Bull. Wld Hith Org.* 1970; (42): 311-318.
- Andrews, D.W.; Capra, D.J. Structure and Function of Immunoglobulins. *Clinical Immunology*, Vol. (1). Parker Ch., Philadelphia, Saunders, 1980.
- Bartolomeo F., L'abbate A.; Mastorano, C.; Misefari V.; Cac-

- camo A.; Maggiore Q. Glomerular Deposits of Rheumatoid Factor in Glomerulonephritis: Proc. Eur. Dial Transplant Assoc., 1983; 19: 686-91.
- Bellanti, J. Anatomic Organization of the Immune System. Immunology II. Bellanti J., Philadelphia, Saunders, 1978.
- Bhatia, V.N.; Balakrishnan, S.; Hari Krishnan S. Serological Study for Presence of C-Reactive Protein, Rheumatoid Factor Anti-Streptolysin O in Leprosy Cases. Lepr. India, 1983 Jan.; 55(1): 86-90.
- Carvalho, E.M.; Andrews, B.S.; Martinelli, R.; Dutra, M.; Rocha H. Circulating Immune Complexes and Rheumatoid Factor in Schistosomiasis and Visceral Leishmaniasis. Am. J. Trop. Med. Hyg., 1983, Jan. 32(1): 61-68.
- Clot J.; Sany J.; Clot A. Assay of Rheumatoid Factor by Laser Nephelometry. A study of 1,000 sera. Rev. Rheum Mal Osteoartic, 1983 Mar.; 50 (3): 181-5.
- De Maria, T.F.; McGhee R.B., Jr.; Lim D.J. Rheumatoid Factor in Otitis Media with Effusion. Arch Otolaryngol 1984 May; 110 (5): 279-80.
- Dorner R.W.; Moore, Alexander R.L. Jr. Rapid Determination of Rheumatoid Factor. J. Immunol. Methods, 1983 Feb.; 57 (1-3) 221-6.
- Duc Dodon M.; Quash G.A. Asialylated Immunoglobulins and Rheumatoid Factors. Rheumatol Int. 1983; 3(3): 97-100.
- Egeland T.; Munthe E. The Role of the Laboratory. Rheumatoid Factor. Clin Rheum Dis, 1983 Apr., 9(1): 135-60.
- Elkon K.B.; Inman R.D.; Culhane L.; Christian C.L. Induction of Polymeric IgA Rheumatoid Factors in Infective Endocarditis. Am. J. Med. 1983 Nov.; 75(5): 785-9.
- Ferri S.; Gaiardi M.; Proccichiani D.; Marsigli R.; Naldi A. Biometric Evaluation of the Use of a Battery of test for studying the Rheumatoid Factor. Quad Sclavo Diagn 1983, Mar. 19(1): 47-54.
- Ford P.M. Interaction of Rheumatoid Factor with Immune Complexes in Experimental Glomerulonephritis - Possible Role of Antigliobulins in Chronicity. J. Rheumatol 1983 Dec.; 10 Suppl 11:81-84.
- Franklin E. Structure and Functions of Immunoglobulins McCarty, D.J. Arthritis and Allied Conditions, London, Lea and Febiger, 1979.
- Gale R.; Bertouch J.V.; Gordon T.P.; Bradley J.; Roberts-Tompson P.J. Neutrophil Activation by Immune Complexes and the Role of Rheumatoid Factor. Ann. Rheum. Dis., 1984 Feb. 43(1): 34-9.
- Gamliel H.; Steintz M.; Neeman Z.; Poliack A.; Scanning Immunoelectron Microscopy of a Monoclonal, Epstein-Barr Virus (EBV) Transformed Human Cell line Producing Rheumatoid Factor in Vitro. Scan Electron Microsc. 1983; (Pt. 1) 2718.
- Gilliland, B.; Mannik, M. Rheumatoid Arthritis, Petersdorf, R.G. Harrison's Principles of Internal Medicine, New York, McGraw-Hill, 1983.
- Glynn, L.E. Present Concepts of Immunopathology, Scott, J.T. Coopeman's Text Book of the Rheumatoid Diseases, London, Churchill, Livingstone, 1978.
- Goodman, J.W. Immunoglobulins; Structure and Function Stites, D.P. Stobo, J.D., Fundenberg, H.H.; Wells, J.V. Basic and Clinical Immunology. Los Altos California, Lange, 1982.
- Halla, J.T.; Koopman, W.J.; Schrohenloer, R.E.; Darby, W.L.; Heck, L.W. Local Synthesis of Igm and IgM Rheumatoid Factor in Rheumatoid Pleuritis. J. Rheumatol 1983, Apr. 10(2): 204-9.
- Harvey, A.R.; Clarke, B.J.; Chui, D.H.; Kean, W.F.; Buchanan W.W. Anemia Associated with Rheumatoid Disease. Inverse Correlation between Erythropoiesis and both Igm and Rheumatoid Factor Levels. Arthritis Rheum. 1983 Jan.; 26(1) 28-34.
- Highton, J.; Hessian P. A solid-phase Enzyme Immunoassay for C-Reactive protein: Clinical Value and Effect of Rheumatoid Factor. J. Immunol Methods 1984, Mar. 68 (1-2): 185-92.
- Holborow, E.J. Rheumatoid Factors and Antinuclear Antibodies. Copmenan's Text Book of Rheumatic Disease, London, Churchill Livingstone, 1978.
- Jones V.; Taylor P.C.; Jacoby R.K.; Wallington T.B. Synovial Synthesis of Rheumatoid Factor and Immune Complex Constituents in Early Arthritis. Ann Rheum Dis. 1984 Apr.; 43 (2): 235-9.
- Koopman W.J.; Miller R.K.; Crago S.S.; Mesteckey J.; Schrohenloer R.E. IgA Rheumatoid Factor: Evidence for Independent Expression at local sites of tissue inflammation. Ann. N.Y. Acad. Sci, 1983 Jun.; 409; 258-72.
- Koopman W.J.; Schrohenloer R.E. A Sensitive Radioimmunoassay for Quantitation of IgM Rheumatoid Factor. Arth. and Rheum. 1980 Mar. 23 (3) 30-8.
- Lu^{ci} cN; Nada^z din M.; Lipa I. Detection of Antigamma Globulin Antibodies (RF) using the immunofluorescence Method. Rheumatizam 1983; 30(1-2): 7-13.
- Mannik, M. Rheumatoid Factors, McCarty D.J. Arthritis and Allied Conditions, London, Lea and Febiger, 1979.
- Marcelli-Barge A.; Prevost P.; Chapuis E.; Simard M.C. Immunology Diagnosis of Rheumatoid Polyarthritis using a new Micromethod of Quantitative Hemagglutination of the Rheumatoid Factor: The Polyartiter. Pathol Biol. (Paris), 1983 Mar. 31 (3): 217-20.
- Mizushima Y.; Shoji Y.; Hoshi K.; Kiyokawa S. Detection and Clinical Significance of IgE Rheumatoid Factor J. Rheumatol. 1984 Feb. 11(1): 22-6.
- Moineau M.P.; Youinou P.; Le Goff P.; Ferec C. Miossec P. Brousse A.; Le Saout J. Serological Profile in so-called Seronegative Rheumatoid Arthritis. Rev. Rhum Mal Osteoartic 1984 Feb.; 51(2): 91-5.
- Nakamura, R.M.; Tucker, S.S. Antibody as Reagent, Henry, J.B. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, Vol. (II) Philadelphia, Saunders, 1979.
- Normansell D.E.; Lane J.R. In vitro Production of Monoclonal Human Rheumatoid Factors. Ann Clin. Lab. Sci. 1984 Jan-Feb.; 14(1): 64-8.
- Palosuo T.; Aho K. Technical Falsely positive Rheumatoid Factor by ELISA in sera with elevated IgM Levels. Med. Biol 1983; 61(4); 203-7.

- Paul, W.E. *Lymphocyte Biology, Clinical Immunology Vol. (I)*, Parker, Ch. Philadelphia, Saunders, 1980.
- Procaccia S.; Borroni G.; Lanzanova D.; Papini E.; Perego R.; Ferrante P. IgG Rheumatoid Factors Behavior in Young Normal Subjects Following Vaccination. *Boll Ist Sieroter Milan* 1983, Nov. 62(5): 451-61.
- Quismorio F.P.; Beardmore T.; Kaufman R.L.; Mongan E.S. IgG Rheumatoid Factors and Anti-Nuclear Antibodies in Rheumatoid vasculitis. *Clin. Exp. Immunol* 1983, May.; 52(2): 333-40.
- Reyes P.A.; Maluf J.G.; Curd J.G.; Vaughan J.H. Association of Rheumatoid Factor with Complement activation in Rheumatoid Arthritis and other Diseases. *Clin. Exp. Immunol.* 1983, Aug.; 53(2) 391-6.
- Ricardo, M.J. *The Immunoglobulins: Biology and Structure*, Henry, J.B., *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Vol. (II)*, Philadelphia, Saunders, 1979.
- Rippey, J.H.; Biesecker J.L. Results of Tests for Rheumatoid Factor on CAP Survey Specimens. *Am. J. Clin. Pathol.* 1983, Oct., 80 (4 Suppl). 599-602.
- Rodnan, G.P.; Schumacher, R. *Primer on the Rheumatic Diseases*. Atlanta, Ga. Arthritis Foundation, 1983.
- Rodríguez, M.A.; Bankhurst A.D.; Williams R.C. Jr.; Troup G.M. Stastny P. Studies on the Relationship Between HLA D β 4 and in vitro IgM Rheumatoid Factor Production. *Clin. Immunol.* 1983, Apr.; 27(1): 96-109.
- Rowlands, D.T. Whiteside, T.; Danielle, R. *Lymphocytes*, Henry J.B. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Method*, Vol. (II), Philadelphia, Saunders, 1979.
- Ruffati A.; De Silvestro G.; Meneghini P.; Doria A.; Pellizzaro E.; Gambari P.F.; Todesco S. Rheumatoid Factors: Value of their determination in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Boll Soc. Ital Biol. Sper*, 1983 Aug. 59 (8): 1160-4.
- Ruffati, A., et al. Assay of Rheumatoid Factors by the indirect Immunofluorescence Method. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper* 1983 Aug. 59(8):1156-9.
- Schattner A.; Shani A.; Talpaz M.; Bentwich Z. Rheumatoid Factors in the sera of Patient with Gastrointestinal carcinoma. *Cancer* 1983, Dec., 52(11): 2156-61.
- Seymour P.H., Karsh, J.; Anken, M. A Quantitative Enzyme Immunoassay for IgM Rheumatoid Factor using Human Immunoglobulin G as substrate. *Am. J. Clin Pathol*, 1980 Dec. 74(6): 776-84.
- Sheagren, J.N.; Tuazon C.; Griffin, C.; Padmore, N.; Rheumatoid Factor in Acute Bacterial Endocarditis. *Art. Rheum.* 1976, Sept-Oct., 19(5): 887-90.
- Stage, D.E.; Mannik, M. Rheumatoid Factor in Rheumatoid Arthritis. *Bull Rheu. Dis*, 1973; 23(7): 720-724.
- Stobo, J.D. *Lymphocytes: Structure and Functions*, McCarty D.J. *Arthritis and Allied Conditions*, London Lea and Febiger, 1979.
- Tarkowski, A.; Bjursten, L.M.; Nilsson, L.A.; Nygren H. False Positive Results in Class Specific Rheumatoid Factor (RF) Assays Due to Interaction Between RF and Fc Fragments of Anti-Immunoglobulin Indicator Reagents. *J. Immunol Methods* 1983 Mar. 58(12): 171-182.
- Tarkowski, A.; Nilsson, L.A. Isotype Specific Measurement of Rheumatoid Factor with Reference to Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. *J. Clin Lab. Immunol.* 1983, Nov., 12(3): 129-35.
- Togun, R.A.; Brenchley P. Some Factors Affecting the Quantitation of Rheumatoid Factors by Enzyme Immunoassay. *J. Immunol Methods* 1983, Dec.; 65(3): 343-50.
- Vischer, T.L.; Von Fliedner, V.; HLA-DR4 Does Not Predispose to Higher Amounts of Rheumatoid Factors in Healthy Persons. *Ann Rheum. Dis* 1983 Dec.; 42(6): 702.
- Waller, M. Arthur, R.M. Antiglobulins as Diagnostic Aids in Endocarditis. *Va. Med.* 1983, Mar.; 110(3): 179-182.
- Welch, M.J. Fong, S., Vaughan, J. Carson, D. Increase frequency of Rheumatoid Factor Precursor B. Lymphocytes after Immunizations of Normal Adults with Tetanus Toxoid. *Clin Exp.* 1983, Feb.; 51(2): 299-304.
- Williams, R.C. Jr. *Symposium on the Immuno-Diagnosis of Rheumatic and Related Diseases, Part II, Rheumatoid Factors*. *Hum Pathol* 1983, May; 14(5) 386-391.