

La artritis reumatoide a la luz de los conocimientos actuales y su tratamiento

Por el Dr.
MANUEL LOMBAS GARCÍA(11)

INTRODUCCION

Este modesto trabajo lleva la intención de despertar el interés científico de todos aquellos médicos que están poco familiarizados con el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide.

Tratamos de sintetizar el método para identificar la enfermedad, exponiendo los criterios y diagnósticos de las distintas formas clínicas.

Los tratamientos que aquí exponemos son una síntesis de las escuelas norteamericana y europea, incluyendo algunos resultados de nuestras modestas experiencias.

Su contenido, en forma breve y concisa, abarca los siguientes aspectos:

- Exposición del concepto actual de la artritis reumatoide.
- Examen de las etiologías en boga.
- Explicación simple de su patogenia.
- Método para el diagnóstico de la enfermedad que facilita su identificación dentro de la variada gama, de síntomas y signos que pudieran enmascararlo.
- La artritis reumatoide juvenil, forma clínica de similares consecuen-

cias. Las diferentes características que la individualizan.

- Diagnóstico radiológico y de laboratorio, analizando conceptos y técnicas en forma simple, que faciliten la orientación necesaria para la identificación de la dolencia.
- Exposición sintetizada de los tratamientos en uso y cómo actúan algunos medicamentos.
- Nuestras experiencias en Cuba y los métodos que pondremos en práctica.

CONCEPTO Y ETIOLOGIA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide es una enfermedad del tejido conectivo que tiende a afectar primordialmente la membrana sinovial articular. De etiología desconocida, como posibles agentes causales de la misma, múltiples factores se han invocado. Se caracteriza por evolucionar con brotes y remisiones, dejando además como secuelas contracturas articulares en flexión.

Entre los posibles factores etiológicos invocados^{1-23,5,8} se han la desnutrición y la sobrealimentación, aunque no se ha podido establecer relación entre los mismos y el desarrollo de la enfermedad.

Los trabajos de *Cecil*, demostrando la aglutinación del estreptococo hemolítico por el suero del reumatoideo, hicieron incriminar a este germen como

11 Profesor de Medicina Interna en el Hospital General Docente "Enrique Cabrera", Calzada de Aldabó y Calle E, Reparto Alta Habana, Habana 8, Cuba. Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital de Emergencias "Freyre de Andrade", Carlos III y Hospital, Habana, Cuba.

agente productor de la enfermedad. Posteriormente se demostró que se trataba de una reacción inespecífica ya que el mismo suero era capaz de aglutinar otros gérmenes, así como partículas inertes.

Las mujeres son más afectadas que los hombres en proporción de 4:1, por lo que factores endocrinos sexuales fueron inculcados como posibles causas de la enfermedad. La teoría endocrina se sustentó también en el hecho de la respuesta del cuadro inflamatorio articular a la acción del A.C.T.H. y esteroides suprarrenales, planteándose las alteraciones hipofísio-suprarrenales como mecanismo productor de la entidad. Está demostrado, sin embargo, que la determinación de 17 cetosteroides e hidrocorticosteroides es normal en estos pacientes. Por otra parte, los corticosteroides actúan en el proceso inflamatorio, pero de manera inespecífica.

Actualmente se considera la posibilidad de una infección viral desencadenando la agresión al organismo y produciendo alteraciones globulínicas que, posteriormente, dan lugar al mecanismo inmunológico que parece existir en esta enfermedad, actuando, quizá, como mecanismo patogénico.

En ocasiones el comienzo de la enfermedad, así como la agravación del cuadro clínico, está estrechamente relacionado con traumatismos síquicos o tensión emocional aumentada, por lo que factores sicógenos juegan un importante papel como hechos desencadenantes, no como agente productor.⁴

La observación de una mayor proporción de reacciones serológicas positivas entre familiares de pacientes reumatoideos, así como una mayor incidencia de la afección en los miembros de una misma familia, ha hecho establecer a *Bleecourt*, *Stelcher* y otros,⁵ que se trata de una afección genética. *Stelcher* parece haber demostrado que se trata de un gen

autosómico dominante con una penetrancia de un 50%. Estudios genéticos^{6,7,8} bien orientados, no han podido demostrar que esta sea razón etiológica de la enfermedad.

PATOGENIA

En el suero^{1,2,8} de los pacientes reumatoideos se ha podido comprobar la existencia de una gamma globulina que tiene características correspondientes a los anticuerpos. Se trata de una macroglobulina cuya constante de sedimentación es de 19S (IgM). El factor reumático se encuentra repartido en las fracciones IgA, IgG, y, fundamentalmente, en la fracción IgM, lo cual le da carácter de verdadero anticuerpo. Este factor se encuentra en las células plasmocitarias del bazo, hígado y ganglios, donde tiene lugar la formación de los anticuerpos.

Esta macroglobulina circula en el suero del enfermo unida a la fracción 7S (IgG), formando un complejo 22S. Si la fracción globulínica 19S es el anticuerpo,^{1,2,8,9} la 7S es el antígeno. Algunas globulinas reaccionan en el líquido sinovial,^{12,13} donde encuentran pH y temperaturas apropiadas. Este complejo es fagocitado por los polimorfonucleares del líquido sinovial, pudiendo observarse al microscopio de luz o al de contraste de fase, como gránulos redondeados, refringentes, de color verdoso y situados en la periferia, son los fagocitos o células de la artritis reumatoide. A veces pueden verse, en menor número, en los histiocitos y los monocitos. No son específicos de la A.R. pero sí más frecuentes en esta enfermedad. Dicho complejo citoplasmático rompe la membrana lisosomal liberándose enzimas que actúan directamente provocando la inflamación o activando sustancias del tipo de las kininas que se comportan en la misma forma.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la A.R., se hace fundamentalmente por el cuadro clínico, siguiendo en orden de importancia el estudio radiológico y por último los exámenes de laboratorio.^{1,2,8,9,10,11}

Desde el punto de vista diagnóstico se divide la A.R. en cuatro grupos, de acuerdo con la Fundación de Artritis y Reumatismo.

- a) Artritis reumatoide clásica.
- b) Artritis reumatoide definida.
- c) Artritis reumatoide probable.
- d) Artritis reumatoide posible.

Artritis reumatoide clásica.

Para establecer el diagnóstico de la A.R. clásica se requiere el concurso de siete de los siguientes factores, (los comprendidos del 1 al 5 deben persistir durante seis semanas, como mínimo, para tener valor).

1. Rigidez matinal.
2. Dolor a la movilización o dolorimiento en una articulación, debe ser constatado por el médico.
3. Inflamación con aumento de partes blandas de una articulación por lo menos.
4. Inflamación de otra articulación en un espacio de tiempo no mayor de tres meses después de la primera crisis.
5. Toma articular simétrica (la inflamación de las interfalángicas proximales, metacarpofalángicas y metatarsfalángicas pueden aceptarse sin una simetría absoluta). La toma de interfalángicas distales no satisfacen el criterio.
6. Nodulos subcutáneos sobre las prominencias óseas, superficies de extensión o x-egiones yuxtaarticulares.

7. Cambios radiológicos típicos de A.R. Los cambios degenerativos no excluyen la presencia de A.R.

8. Pruebas serológicas positivas para el factor reumatoideo.

9. La presencia de un coágulo de mu-eina pobre al añadir ácido acético al líquido sinovial. Aspecto nuboso difuso del líquido.

10. Cambios histológicos característicos con tres o más de los siguientes cambios: marcada hipertrofia de las vellosidades, proliferación de las células sinoviales con disposición en empalizada, infiltración de linfocitos y células plasmáticas características de la inflamación crónica con tendencia a la formación de nodulos linfoides, depósito de fibrina sobre la superficie o intersticialmente y focos de necrosis.

11. Alteraciones histológicas característica en los nodulos observándose focos granulomatosos con zonas centrales de necrosis celular, fibrosis periférica y células inflamatorias crónicas, predominantemente perivasculares.

Artritis reumatoide definida:

Debe tener como mínimo cinco de los criterios anteriores, los que deben persistir no menos de seis semanas.

Artritis reumatoide probable:

Requiere, el hallazgo de tres de los criterios anteriores. Uno de los criterios comprendidos del uno al cinco ha de persistir no menos de seis semanas.

Artritis reumatoide posible:

La presencia de dos de los criterios que a continuación mencionaremos y la permanencia de los síntomas articula

res, por un período no menor de tres semanas, nos harán sospechar la posibilidad de artritis reumatoide:

- a) Rigidez matinal
- b) Dolor a la movilización articular.
- c) Antecedentes de inflamación articular.
- d) Nodulos subcutáneos.
- e) Elevación de la velocidad de eritrosedimentación, positividad de proteína C reactiva.
- f) Iritis.

Artritis reumatoide juvenil:

Cuando se plantee el diagnóstico de esta forma clínica de A.R. juvenil, debemos tener presente una serie de características que la diferencian de la forma adulta. Esta afección ocurre antes de la pubertad, teniendo una forma de comienzo que puede variar, desde un cuadro ligero con evolución progresiva, hasta la forma severa de aparición brusca que al principio presenta una fase aguda febril que precede durante largo tiempo la toma articular. En ocasiones no hay toma articular, en otras se afecta una sola articulación. Cuando está presente la poliartritis, recuerda la forma adulta, pero en aquella ocurre con frecuencia el cese prematuro del crecimiento óseo de la mandíbula (facie de pájaro) o de otros huesos, dando un cuadro de enanismo, lo que no ocurre en ésta.^{5,10,11,13,14,15}

En la forma juvenil de A.R. es frecuente observar un rash macular,¹⁶ asalmonado, migratorio, que afecta las extremidades, el tronco, la cara o el cuello, apareciendo durante los cuadros febriles. En ocasiones hay pericarditis, pleuritis, hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías. Las pruebas serológicas de

A. R.J. son positivas en un 10% de los casos.

Para el diagnóstico de A.R.J. en las formas comenzantes, se establecen cuatro criterios que deben estar presentes:

a) *Poliartritis, oligo o monoartritis*, de más de seis semanas de duración o menos de seis semanas, debiendo acompañarse entonces de uno de los siguientes signos:¹⁷

1. Iritis.
2. Rash.
3. Atrofia muscular.
4. Contracturas en flexión.
5. Anquilosis.
6. Anemia.
7. Leucocitosis (20000 o más sin otra explicación).
8. Algía cervical.

b) *Síntomas generales*: (fiebre, astenia, pérdida de peso).

c) *Eritrosedimentación elevada*.

d) *Exclusión de los siguientes diagnósticos*: Fiebre reumática, lupus eritematoso, panarteritis nodosa, dermatomiositis, escleroderma, sinovitis tuberculosa, leucemia o linfoma.

El estudio radiológico de A.R.J. varía de acuerdo con la fase que presente el proceso morboso.^{17,18} Al inicio encontramos aumento de partes blandas y, en ocasiones, ensanchamiento del espacio articular secundario al acumulo del líquido sinovial. Puede observarse cierto grado de osteoporosis. A medida que evoluciona la enfermedad, la osteoporosis se acentúa, observándose un estrechamiento de la interlínea articular debido a la destrucción del cartílago por la acción compresiva de la membrana sinovial hiperplástica e hipertrófica. En fase más severa, se acentúa aun más la osteoporosis, apareciendo en el hueso subcondralformaciones pseudoquisticas por invasión, ósea, del panus sinovial. Posteriormente hay destrucción ósea paraarticular con subluxaciones y anquilosis.

La leucocitosis en fase activa varía tle 12 a 20000, pudiendo en ocasiones confundirse con un cuadro séptico.^{1-9,10} Positividad de la proteína reactiva. En el suero del reumatoideo existe una globulina que reacciona con el polisacárido C del neumococo, hinchando la cápsula. No es específica, su valor es equivalente a la elevación de la eritrosedimentación, indicando actividad del proceso.

En cuanto al factor reumatoideo, existen una serie de reacciones serológicas para demostrar la presencia del mismo en el suero de los reumatoideos. La primera prueba desarrollada fue la "aglutinación del estreptococo hemolítico", actualmente en desuso. Posteriormente, surgen una serie de pruebas inmunológicas tales como la de *Wtuder Rose*. Se realiza esta prueba con glóbulos de carnero sensibilizados al suero anticamero y se compara el grado de aglutinación con hematíes no sensibilizados. Es positiva cuando la aglutinación comparativa es de 1.20.V-^{9,20}

La prueba de Látex y Bentonita, consiste en cubrir dichas partículas con factor II de *Cohn* que contiene la globulina 7S. Es positiva al 1x80 o más. Existen otras pruebas como la de aglutinación de hematíes tanizados y la reacción de inhibición de *Ziff*, pero son más complicadas. Estas pruebas dan una positividad que varía del 50 al 90%, según las distintas estadísticas.

En 1948, con el descubrimiento del fenómeno L.E., comienza el estudio de los anticuerpos antinucleares. El factor lúpico es un autoanticuerpo que actúa contra la desoxirribonucleoproteína del núcleo. En los reumatoideos se ha podido comprobar la presencia de este anticuerpo. Existen otros anticuerpos antinucleares demostrables en estos enfermos que no son específicos del L.E.

Por inmunoflorescencia se ha podido comprobar cuatro tipos de fluorescencia del núcleo: *difusa, periférica, moteada y nucleolar*. La difusa corresponde a tres antinucleoproteínas. La moteada a anticuerpos dirigidos contra proteínas solubles en medio isotónico (glicoproteínas). La nucleolar parece ser un antirribonucleico y la periférica un desoxirribonucleico. También pueden usarse reacciones de aglutinación con Látex o hematíes sensibilizados con nucleoproteínas y desoxirribonucleico.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la artritis reumatoide puede esquematizarse en la forma siguiente:

- a) Reposo.
- b) Fisioterapia.
- c) Medidas ortopédicas.
- d) Tratamiento medicamentoso.

a) El reposo absoluto es necesario durante la fase aguda de la A.R. Debe evitarse durante el mismo, que el paciente adopte posiciones viciosas como apoyar las rodillas sobre almohadas, lo que conduce a la anquilosis en flexión de las mismas. Después de la fase aguda, está indicado dormir 9 ó 10 horas diarias, debiendo descansar en cama una hora después de las comidas.

b) La fisioterapia comprende calor y ejercicios. El calor puede ser localizado o generalizado, seco o húmedo. El calor seco puede aplicarse con un bombillo de rayos infrarrojos o con lámpara de calor. También puede usarse un horno o "baker" que se fabrica con una plancha de zinc y varios bombillos. Cuando quiere emplearse calor generalizado puede usarse una cámara térmica con temperatura de 38 a 40 grados. El calor localizado debe aplicarse 2 ó 3 veces al día por un período no superior a 20 ó 30 minutos. Cuando quiere emplearse gene-

realizado se aplica una vez al día no más de 20 minutos, pues debemos tener en cuenta el gasto energético que comporta. Durante la fase inflamatoria activa está contraindicado el calor.

El calor húmedo puede aplicarse con compresas calientes. Se usan también baños de barro o de parafina. Este último es muy útil en pies y manos. \\ I “Whirl pool” o baño de remolino con agua caliente, consiste en un recipiente conectado a una entrada de aire comprimido, esto provoca la formación de burbujas que al chocar con la superficie del cuerpo produce masaje no traumático. El tanque de Hubbard donde se introduce al paciente en una camilla pudiendo realizar ejercicios. La piscina con agua caliente de gran utilidad para realizar movimientos más fácilmente por disminuir la resistencia a los mismos, esto se basa en un principio físico “el peso del cuerpo disminuye en una cantidad igual al peso del agua que desplaza”.

Los ejercicios, como el calor, comienzan tan pronto cese la fase aguda. Consisten en dar a los distintos segmentos de los miembros y de todo el cuerpo movimientos fisiológicos, evitando las atrofias y manteniendo el tono muscular. Ejercicios pasivos al comienzo, son realizados por el propio fisioterapeuta sin que el paciente realice ningún esfuerzo. A medida que el paciente se recupere se inicia la fase activa sin resistencia, insistiendo en los músculos o grupos musculares más afectados. Por último, se realizan ejercicios activos con resistencia cargando pesos o venciendo determinados obstáculos.

c) Las medidas ortopédicas comienzan a aplicarse cuando manos, pies o rodillas están afectados, para prevenir deformidades. En las muñecas se colocan hemivalvas de yeso situando éstas en extensión máxima y abducción para

contrarrestar la acción de los flexores y abductores que son más potentes y provocan contracturas en flexión y abducción. En las rodillas se colocan férulas cuando hay cierto grado de flexión para extender progresivamente las piernas. Estas férulas se abren en dos hemivalvas que permiten removerlas diariamente para realizar los ejercicios. Cuando se toman los tobillos estando el paciente encamado, debe colocarse una plancha de madera donde apoyar los pies, evitando así la producción del pie equino.

En ocasiones habrá que recurrir a procedimientos ortopédicos quirúrgicos una vez establecidas las deformidades (artrodesis, artroplastias, etc.), teniendo en cuenta su valoración con el cirujano ortopédico.

d) Tratamiento medicamentoso: En la fase encipiente de la A.R. debe reevaluarse al uso de los salicílicos. Esto a veces acompañado de las medidas mencionadas, es suficiente para mantener al enfermo aliviado. El uso de otros analgésicos como dipirona y dextropropoxifeno parece tener acción analgésica superior, aunque no tienen efecto antiinflamatorio atribuido a los salicílicos. Estos últimos son poco tolerados, a veces, por los malestares gástricos que producen. Actualmente está en boga la Indometacina —que sin ser la panacea que se consideró al principio— tiene acción antiinflamatoria y analgésica. Estudios farmacológicos recientes parecen probar que la Indometacina al igual que la Aspirina y los corticoides actúan bloqueando la reacción a nivel de la membrana lisosomal evitando la ruptura de la misma y por tanto la liberación de enzimas que determinan la inflamación. Producen también irritación gástrica y se han descrito ulceraciones intestinales.

Se administra en dosis de 25 mgs. tres veces al día, pudiendo llegar a 300 mg/ día.

Los corticosteroides, en nuestra opinión, deben evitarse al máximo, dejando su uso para aquellos casos de difícil control mediante otros procedimientos terapéuticos. Aunque hay quienes recomiendan no usar grandes dosis, nosotros administramos 30 ó 40 mg. diarios, en fase aguda, disminuyendo progresivamente después hasta alcanzar la dosis mínima de mantenimiento. Algunos pacientes permanecen asintomáticos con sólo 5 ó 10 mg. diarios constituyendo entonces un buen tratamiento, pero la mayoría de los enfermos desarrolla fenómenos de tipo Cushingoide con osteoporosis que hacen de los efectos secundarios una enfermedad sobreañadida. Es frecuente que al suprimir los esteroides se produzcan fenómenos de rebote, además, vemos con frecuencia que al suspender la hormona, el paciente aqueja dolores articulares sin signos inflamatorios, "acostumbramiento" lo cual obliga a la restitución del medicamento.

En nuestra experiencia se obtienen los mejores resultados con el uso de las Sales de Oro. Aun cuando se recomienda en la A.R. comenzante, nosotros la empleamos independientemente del tiempo de evolución con buenas remisiones del cuadro articular. Se administra a razón de 10 mg. como dosis inicial de prueba, continuando después con 25 mgs. semanales hasta completar 1 gr. En este instante se interrumpe la medicación por un período de tres meses para reiniciar la misma dosis y en igual forma durante otros tres meses. Posteriormente mantenemos la medicación en forma alternada, tres meses de descanso y tres de tratamiento. Entre los efectos secundarios, reportados se encuentran: aplasia mieloide, púrpura trombocitopénica, leucopenia, nefritis, rash cutáneo y eosinofilia. Debe practicarse en estos pacientes orina, hemograma, conteo de plaquetas y examen de la piel antes de cada inyección. Ante un cuadro de in-

toxicación por Sales de Oro, recurrimos a la terapéutica con BAL (British anti-lewisite), previa suspensión del medicamento, teniendo en cuenta que este último puede producir también reacciones desagradables.

La Cloroquina, así como otros antimaláricos han sido usados en la A.R., aunque su uso es prácticamente rutinario, estimamos que su valor terapéutico es mínimo y jamás hemos controlado ningún paciente con el uso exclusivo de este medicamento. Se recomienda la dosis de 250 mgs. tres veces al día durante diez días para continuar después una toma de 250 mgs. diarios durante seis meses. Se han reportado alteraciones retinianas secundarias a su uso, nosotros no hemos hallado cambios de retina ni disminución de la visión en ninguno de nuestros pacientes a pesar de administrarlas durante un año. Preferimos emplear de comienzo 100 a 250 mgs. diarios ya que dosis mayores han provocado malestares gástricos, rash cutáneo y visión brillante.

El uso de la inyección intraarticular está indicado cuando una o dos articulaciones permanecen afectadas a pesar del tratamiento sistémico. También se usa en la forma monoarticular de A.R. evitando así el uso de esteroides por vía sistémica. La dosis es de 25 mgs. de Pred-nisolona o Hidrocortisona en las grandes articulaciones y de 5 a 10 mgs. en articulaciones menores. Betametasona 4 mgs. Cuando estamos ante un caso grave que no responde a los tratamientos mencionados, existiendo gran toma del estado general, ponemos en práctica el tiso de mostaza nitrogenada a razón de 0.1 mg/kg. de peso en una sola dosis.

Actualmente se realizan ensayos terapéuticos con la Azotiaprina (Imurán), pero estos no son aún concluyentes. Nosotros disponemos del medicamento y vamos a utilizarlo en nuestros pacientes con control adecuado.

NOTA: Después de concluido el presente trabajo nos reunimos con el Dr. Alemán de la Cátedra de ortopedia para valorar el tratamiento quirúrgico de la artritis reumatoide. Por la importancia del mismo convenimos en realizar un estudio amplio de las técnicas y resultados, que publicaremos en un trabajo futuro.

RESUMEN

El autor expone el concepto actual de la artritis reumatoide señalando las teorías que actualmente la explican. La patogenia se expone de una manera sencilla. La identificación de la enfermedad, así como los signos y síntomas por los cuales se manifiesta son expuestos en el trabajo. Se incluyen también los criterios diagnósticos de la artritis reumatoide juvenil. Esta es una forma clínica con curso a veces análogo a la del adulto, pero existen una serie de características que la individualizan. Consideramos que se aportan los datos necesarios para el diagnóstico. Se señalan los tratamientos en uso, así como la próxima utilización de fármacos que se pueden considerar en fase experimental.

SUMMARY

The author expose the actual opinion about the rheumatoid arthritis, pointing out the present theories which explain it. Pathogenesis is exposed in a simple manner. The Identification of the sickness, as well as the signs and symptoms by which it is manifested, are

exposed in the work. The diagnostic criteria of juvenile rheumatoid arthritis are included. This is a clinical form with a sometimes similar course to that of the adult's, but a number of characteristics individualize it. It is considered that the necessary patterns for the diagnosis are offered. Treatments in use as well as future employment of medicaments which can be considered in an experimental phase, are pointed out.

RESUME

Le auteur expose le concept actuel de l'arthrite rhumatoïde en signalant les théories qui l'expliquent actuellement. La pathogenie est exposée d'une simple façon. L'identification de la maladie ainsi que les signes et les symptômes par lesquels elle est manifestés sont exposés dans le travail. On inclut aussi le critérium diagnostique de l'arthrite rhumatoïde juvenile. C'est une forme clinique avec un cours quelques fois semblable à ce de l'adulte, mais il existe une succession de caractéristiques qui l'individualisent. Nous considérons qu'on apporte les données nécessaires pour le diagnostic. On signale les traitements d'emploi ainsi que la future utilisation des pharmacs qui peuvent être considérés en phase d'expérimentation.

BIBLIOGRAFIA

1. —Arthritis, Hollander and collaborators. Sixth edition Lea and Gibber.
2. —Fernández del Vallado, P, Beltrán Gutiérrez, J. Gijón Baños, J.: Etiopatogenia de la Artritis Reumatoide: Estado actual. Revista Clínica Española, tomo 110: No. 4 pág. 289. 31 de agosto 1968.
3. —Hereditary factor in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis, proceeding of the third European Rheumatology congress, 412, 1955.
4. —R. J. Fancois: Beta-hemolytic Streptococci and antistreptolysin titres in patients with Rheumatoid Arthritis and a match control group Ann. Rheum. Dis 24: 369, vol 24. No. 4 July 1965.
5. —Rheumatism and Arthritis. Review of an American and English literature of recent years. Sixteenth Rheumatism review. Annals of Internal Medicine, vol. 61 Nov. 1964.

6. —William O'Brien, Peter H. BenneU, Tilomas A. Bussch and Joseph J. Benim.: A genetic study of Rheumatoid Arthritis and Rheumatoid factor in Slack feet and Reina Indians. Arthritis and Rheumatism. Vol. X, No. 3. 163. June 1967.
7. —Ziff, M. Lewis, A. J., and Tanner, M.: Familial occurrence of the Rheumatism I: 392, 1958.
8. —Charles L. Christian: Rheumatism. vol. VII No. 5 Part. I 455. Oct. 1964.
9. —Cecil-Loeb. Text book of Medicine. Twelfth edition W.B. Saunders Company. 1967.
10. —Manual for Arthritis clinic prepared by a Subcommittee of the of the American Rheumatism Association, 1964.
11. —Bulletin on Rheumatic diseases vol. 9: No. 4, Dec. 1958.
12. —J. L., Mc Carty Jr. >. J. Astorga G. and Castro-Murillos: Arthritis sect., Dept. of Medicine, University of Pennsylvania Pa. Ann of Internal Medicine 62: 2. 271- 280. 1965.
13. —Restifo, R.A., Lussier A.J., Rawson A.J., Rocky S.M. and Hollander J.L.: Ann Intern. Med. 62: 2 258-291. 1965.
14. —Groskvet, A.W. Snyder A.I. Schlurejer, I.: Juvenile Rheumatoid Arthritis. Little Brown and Co., Boston, 1962.
15. —Bardfeld R. and Stieda A.: Juvenili progredivini Polyarthritis S. Onuehoartraos. teodystrofii Vyk. Ust. Chor. Reum., PrhaFusiat Vest. Acase report. (Juvenile Rheumatoid Arthritis and the nail patella Syndrome).
16. —Morse Dep. of social, Clin Treatm. (Int. for Juvenile Rheum. Artli., Robert B. Breisgham Hosn., Boston Mass. Soc. Casew 46: 9 550-556. Making Hospitaliza- tion a growth experience for Arthritis Children.
17. —Cleveland S.E., Reitman G.E. and Brewes Jr. E.J.: Arth. Rheum. 8: 6 1152-1158. 1965.
18. —Grossman B, J., Ozoa N.F. A raya S.C.: Med. Clin, of N.B. 49: 1. 33-47. Problems in Juvenile Rheumatoid Arthritis. 1965.
19. —Miller D.S.: Med. Clin, of N. Amer. 49: 1. 3347. Problems in Juvenile R.A.
20. —Nichat Dilsen, Currie Me. Fuen, Maxwell Roppel. William J. Gersh, Dominik Di Tata cmd Philip Carmel.: A compara- tive Roenlgenologic Study of Rheumatoid Arthritis and Rheum. vol No. 4. 341. Aug. 1962.
21. —Paulü. Saville and Oned Kcharmosh: Osteoporosis of Rheumatoid Arthritis In- fluence of age, Lex and Corticosteroid Arth. and Rheum. vol. X No. 5. 423. Oct. 1967.
22. —F. Klein and P. Mattem: Annals of Rlieu- matic diseases vol. 24: No. 5. 458. Sept. 1965.