

CONTRIBUȚII LA ASPECTUL IMUNOSEROLOGIC AL UNOR ÎMBOLNĂVIRI CU ETIOLOGII DIFERITE

Eva Horváth, Ana Erdélyi, I. Biró, Ana Grauzer

Conceptia mecanismului patogenetic autoimun este mult discutată în literatura ultimilor ani. Studiul formării autoanticorpilor este strâns legat de punerea în evidență a unor factori serici anormali, cum este factorul reumatoid (F. R.) descoperit inițial în serul bolnavilor suferind de poliartrită reumatoidă (P.C.E.) (1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 11, 17, 18, 20, 29, 30, 31, 34, 35).

F. R. izolat de *Schwartz* și *Schlossemann* a fost studiat sub diferite aspecte fizicochimice și imunologice. Astăzi se știe, că F. R. constituie o familie de macromolecule, cu greutatea moleculară de aproximativ 1.000.000 (18—19 S), cu globuline puțin solubile în apă distilată la pH 7. Privind compoziția chimică F. R. este o glicoproteină, care conține glucide într-o proporție de 10,78%.

Din punct de vedere electroforetic, F. R. este o gamaglobulină, iar imuno-electroforetic se evidențiază ca o macroglobulină (Ig. M.).

Ceea ce caracterizează F. R. este proprietatea de a interacționa cu gamaglobulina umană respectiv cu ale altor specii. În acest caz anticorpul (F. R.) intră în reacție cu antigenul (gamaglobulina 7 S), formind complexe labile, reversibile. Aceste complexe solubile în ser au o constantă de sedimentare de 22 S, putînd fi disociate ușor într-un component 19 S și 7 S (12, 24, 37, 38, 42). Este vorba de un adevărat sistem „antigama-gama“ în care anticorpul, macroglobulina IgM, respectiv F. R. interacționează cu antigenul (gamaglobulina 7 S) formind complexe în ser. Aceste complexe se mai evidențiază și în lichidul sinovial, în nodulii limfatici și în celulele plasmactice.

Mellors și colab. au demonstrat, că F. R. este produs de celulele plasmactice, în cazul în care gamaglobulina proprie (7 S) a suferit alterare. Astfel orice proces care are drept urmare o modificare a sintezei globulinice sau constituie punctul de plecare al unor procese autoimune, are drept urmare formarea de anticorpi, care sînt macroglobuline IgM (15, 23, 24, 26, 27, 36, 40, 51, 52, 53).

Evidențierea F. R. nu este caracteristică pentru o boală sau o grupă de îmbolnăviri, ci se asociază tuturor circumstanțelor, cînd este posibilă formarea sistemelor „antigama-gama“. Astfel, studii numeroase au relevat prezența F. R. în îmbolnăviri de diferite etiologii ca: afecțiuni reumatice exclusiv P.C.E., colagenoze, hepatite, ciroze, pneumopatii purulente cronice, sarcoidoză, lues, tbc, malignoame (9, 13, 14, 24, 33, 50).

Pentru evidențierea F. R. s-au elaborat teste variate de la metoda clasică a lui *Waalder* și *Rose* (interacțiunea F. R. cu gamaglobulina animală) la aglutinarea particolelor inerte Latex, Bentonita, „senzibilizate“ prin acoperirea lor cu gamaglobulina umană și în sfîrșit metoda precipitării cantitative a

Material și metodă

F. R. a fost cercetat paralel cu modificările seroproteice pe 3 grupe de îmbolnăviri:

Grupa I: P.C.E. și colagenoze maligne (45 determinări, 35 cazuri).

Grupa II: Trombangeita obliterantă (36 determinări, 24 cazuri).

Grupa III: eterogenă (boli reumatice exclusiv P.C.E., malignoame, ciroze, diabet etc. care au prezentat în evoluția lor o stare de disproteinemie (36 determinări, 24 cazuri).

În total 119 determinări pe 94 cazuri.

F. R. a fost investigat prin testul Latex și r. Waaler-Rose. modificările seroproteice cantitativ prin electroforeza pe hirtie.

Rezultate

Tabelul nr. 1. ne înfățișează rezultatele testelor Latex și r. Waaler-Rose. pe grupe de îmbolnăviri. în total: 119 determinări paralele.

Fără a aprecia procentual rezultatele. se constată totuși. că pe primul plan se situează determinările făcute în P.C.E. și colagenoze (grupa I). în ceea ce privește numărul și intensitatea reacțiilor seropozitive față de cele seronegative. Această constatare se referă în global la ambele reacții.

În grupa a II-a (Trombangeita obliterantă) majoritatea determinărilor sînt negative prin testul Latex. dimpotrivă r. Waaler-Rose prevalează în mod evident determinările seropozitive asupra celor seronegative.

În grupa a III-a (eterogenă) testele Latex negative prevalează asupra celor pozitive. determinările făcute prin r. Waaler-Rose reacționează invers.

În cele ce urmează supunem analizei rezultatele separate pe grupe de îmbolnăviri.

În tabelul II a. sînt redate rezultatele determinărilor paralele făcute în P.C.E. Se remarcă seropozitivitatea pregnantă a ambelor reacții. care în formele cu evoluție malignă marchează în mod constant sindromul biologic al bolii. Se remarcă totuși o oarecare incongruență în intensitatea reacțiilor examinate paralel prin cele două metode.

În tabelul II b. sînt cuprinse determinările făcute în colagenozele maligne. Se desprinde comportamentul diferit al cazurilor analizate sub aspect serologic. precum și lipsa de paralelism al celor două teste examinate simultan. Față de P.C.E. rezultatele seropozitive sînt mai puțin evidente. iar corelația în ceea ce privește pozitivitatea și intensitatea celor două reacții. este mai divergentă decît în P.C.E.

În tabelul III a. sînt înfățișate rezultatele obținute în trombangeita obliterantă. Relevăm faptul că majoritatea determinărilor sînt negative prin testul Latex. pe cînd în r. Waaler-Rose prevalează în mod evident rezultatele seropozitive. Această constatare se referă atît la cazurile asociate de flebită migrantă. cît și la acelea care au evoluat doar prin simptomatologia ischemiei arteriale. Se pare. că seropozitivitatea prin r. Waaler-Rose se evidențiază mai ales în faza de activitate a bolii. atît în cazurile asociate de cangrenă. cît și în acelea care nu au evoluat cu tulburări trofice grave.

Tabelul III b. cuprinde rezultatele grupei eterogene sub aspect etiopalogenetic. avînd doar o singură latură comună. disproteinemia care se evidențiază prin examinările paraclinice. Se constată. că în general determinările seropozitive prin r. Waaler-Rose prevalează asupra celor seronegative prin testul Latex.

Tabelul IV. ne înfățișează convergența testelor de aglutinare. Convergența cea mai evidentă se remarcă în grupa I. (P.C.E. și colagenoze maligne). Divergența cea mai semnificativă se observă în grupa II (Trombangeita obliterantă). În grupa III (eterogenă) testele convergente prevalează asupra celor divergente.

Prin studiul modificărilor seroproteice cantitative. s-a urmărit comportamentul fracțiilor alfa₂ și gamaglobulinice (tabelul V a. și b.). Din analiza rezultatelor reiese.

Tabelul nr. 1. a.

Numărul determinărilor paralele Latex și Waaler-Rose

I. P.C.E. și Colagenoze maligne	45
II. Trombangeită obliterantă	36
III. Grup eterogen	38
Nr. total al determinărilor paralele	119

Tabelul nr. 1. b.
Nr. determinărilor Latex

Grupă de imbolnăviri	Neg.	+	++	+++	++++	Total reacții pozitive
I. P.C.E. și colagenoze malig.	19	—	2	6	18	26
II. Trombangeită obliterantă	29	4	1	2	—	7
III. Grup eterogen	22	—	5	6	5	16

Tabelul nr. 1. c.
Nr. determinărilor Waaler-Rose

Grupă de imbolnăviri	Neg. 1/2—1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	Total reacții pozitive
I. P.C.E. și colagenoze mal.	15	5	5	6	3	11	30
II. Trombangeită obliterant.	10	6	8	4	4	4	26
III. Grup eterogen	13	—	10	8	5	2	25

Grupa I. de imbolnăviri
reacții pozitive

LATEX



WAALER-ROSE

Grupa II. de imbolnăviri
reacții pozitive

LATEX



WAALER-ROSE

Grupa III. de imbolnăviri
reacții pozitive

LATEX



WAALER-ROSE



Tabelul 2 a

P. C. E.

Numărul cazurilor	Numărul determinărilor	Latex	Waller-Rose
I. F. F.	1	++++	1/512
	2	++++	1/512
	3	++++	1/512
	4	++++	1/512
II. K. A.	5	Negativ	1/128
	6	+++	1/64
III. N. M.	7	++++	1/256
	8	++++	1/128
	9	+++	1/64
IV. S. A.	10	Negativ	1/16
V. M. G.	11	++	1/256
VI. N. L.	12	++++	1/32
VII. M. M.	13	++++	1/16
VIII. G. E.	14	+++	1/128
IX. F. F.	15	++++	1/4
X. R. P.	16	++++	1/64
XI. H. A.	17	++++	1/512
XII. G. E.	18	Negativ	1/8
XIII. B. M.	19	++++	1/512
XIV. T. E.	20	++++	1/64
XV. Sz. K.	21	+++	1/512
XVI. I. A.	22	Negativ	1/4
XVII. Z. S.	23	Negativ	1/2

Tabelul 2 b
Colagenoze

Numărul cazurilor	Numărul determinărilor	Diagnostic	Latex	Waalер-Rose
I. K. M.	1	L. E. D.	++++	1/256
II. B. I.	2	L. E. D.	Negativ	1/512
III. R. A.	3	L. E. Discoid	++	1/2
IV. S. Y.	4 5	Apresolin lupus Apresolin lupus	Negativ Negativ	1/512 1/512
V. S. M.	6	Sclerodermie	Negativ	1/32
VI. B. F.	7	Sclerodermie	Negativ	1/16
VII. A. E.	8	Sclerodermie	++++	1/64
VIII. N. Z.	9	Sclerodermie	+++	1/32
IX. Sz. I.	10	Poliarterită modoasă	+++	1/16
X. E. N.	11		++++	1/128
XI. B. S.	12 13	Angeită necrotizantă	Negativ ++++	1/32 1/4
XII. W. M.	14 15	Polimiozită Polimiozită	Negativ ++++	1/8 1/8
XIII. D. A.	16 17 18	Colagenoză nediferențiate ..	Negativ Negativ Negativ	1/8 1/128 1/512
XIV. K. I.	19	..	Negativ	1/32
XV. K. K.	20	..	Negativ	Negativ
XVI. O. I.	21	..	Negativ	Negativ
XVII. F. I.	22	..	Negativ	1/128

Tabelul 3 a
Trombangeită obliterantă

Numărul cazurilor	Numărul determinărilor	Latex	Waalser-Rose
I. N. S.	1	Negativ	1/256
	2	Negativ	1/64
II. V. I.	3	Negativ	1/128
	4	Negativ	1/512
	5	++	1/8
III. Sz. S.	6	Negativ	1/512
	7	Negativ	1/128
	8	Negativ	1/16
IV. B. F.	9	Negativ	1/512
	10	Negativ	1/512
V. F. B.	11	Negativ	1/256
VI. B. D.	12	Negativ	1/16
	13	+	1/64
VII. B. M.	14	Negativ	1/16
	15	Negativ	1/4
VIII. H. I.	16	+	1/32
	17	Negativ	1/32
IX. Sz. S.	18	Negativ	1/16
X. B. I.	19	+	1/128
XI. V. I.	20	Negativ	Negativ
XII. F. I.	21	Negativ	1/8
XIII. S. N.	22	Negativ	1/64
XIV. B. T.	23	Negativ	1/32
	24	Negativ	1/32
XV. N. I.	25	Negativ	Negativ
	26	+++	1/64
XVI. T. P.	27	Negativ	1/128
XVII. R. A.	28	Negativ	1/256
XVIII. D. I.	29	Negativ	1/64
	30	Negativ	1/64
XIX. Sz. I.	31	+++	1/16
XX. S. G.	32	Negativ	1/256
XXI. H. I.	33	+	1/32
XXII. M. I.	34	Negativ	1/64
XXIII. D. G.	35	Negativ	1/32
XXIV. F. I.	36	Negativ	1/2

Tabelul 3 b
Grup eterogen

Numărul cazurilor		Numărul determi- nărilor	Diagnostic	Látex	Waler- Rose
I.	Gy. I.	1	Reumatism cardio- articular	Negativ	1/64
II.	O. I.	2	"	++	1/64
III.	T. S.	3	"	+++	1/128
		4	"	Negativ	1/64
IV.	M. I.	5	"	Negativ	1/64
V.	A. A.	6	Infecțartrită	Negativ	1/16
VI.	N. G.	7	"	Negativ	1/64
VII.	R. L.	8	Artroză	++++	1/64
VIII.	B. K.	9	"	Negativ	1/2
IX.	O. M.	10	Boli vasculare	Negativ	1/4
X.	S. P.	11	"	+++	1/4
XI.	B. I.	12	"	++++	1/256
		13	"	Negativ	1/512
XII.	D. G.	14	"	Negativ	1/256
XIII.	P. V.	15	Malignoame	+++	1/512
XIV.	V. A.	16	"	+++	1/128
XV.	P. I.	17	"	++++	1/16
XVI.	N. Gy.	18	"	++	1/4
XVII.	N. T.	19	"	Negativ	1/4
XVIII.	R. L.	20	"	Negativ	1/256
XIX.	R. A.	21	"	+++	1/128
XX.	V. A.	22	Mielom gama	Negativ	1/64
XXI.	R. H.	23	Mielom beta	Negativ	1/8
XXII.	B. P.	24	Hepatită cronică	Negativ	1/128
XXIII.	L. T.	25	"	Negativ	1/128
XXIV.	G. I.	26	Lues	Negativ	1/8
XXV.	Cs. I.	27	"	++++	1/256
XXVI.	G. I.	28	T B C.	+++	1/256
XXVII.	T. M.	29	"	Negativ	1/16
XXVIII.	K. A.	30	Bronsiectazie	Negativ	1/128
XXIX.	S. B.	31	"	Negativ	1/64
XXX.	S. M.	32	Anemie	Negativ	1/16
XXXI.	S. G.	33	Stare alergică	Negativ	1/16
XXXII.	F. A.	34	Eritem. exud. multif.	++	1/64
XXXIII.	P. G.	35	Nefrită cronică	Negativ	1/2
XXXIV.	F. S.	36	Diabet cu disproteinemie	++	1/16
XXXV.	Zs. V.	37	"	++++	1/128
XXXVI.	F. G.	38	"	++	1/128

Tabelul nr. 4.

Convergența testelor de aglutinare

Grupa	Nr. deter- minărilor	Testul Latex	Reacția Waaler-Rose	Conver- gență	Diver- gență
I P.C.E. și Colagenoze maligne	45	+	+	20	—
		—	+	—	10
		+	—	—	6
		—	—	9	—
Total :				29	16
II. Trombangeită obliterantă	36	+	+	5	—
		—	+	—	21
		+	—	—	2
		—	—	8	—
Total :				13	23
III. Grup eterogen	38	+	+	13	—
		—	+	—	13
		+	—	—	3
		—	—	9	—
Total :				22	16
Total general :	119			64	55

Tabelul nr. 5. a.

Rezultatele reacției Waaler-Rose paralel cu modificările seroproteice

Reacția Waaler- Rose	Nr. cazurilor cu alfa ₂ globulinemie						Nr. cazurilor cu gamma-globulinemie		
	sub 10%	10—15%	15—20%	20—25%	25—30%	peste 30%	sub 20%	20—30%	peste 30%
Negativ	5	23	4	—	—	—	10	22	—
1/32	2	7	1	—	—	—	3	6	1
1/64	2	13	4	—	—	—	4	13	2
1/128	1	12	2	—	—	1	3	11	2
1/256	1	5	3	—	1	—	2	5	3
1/512	2	8	—	—	1	—	1	10	—

Tabelul nr. 5. b.

Rezultatele testului Latex paralel cu modificările seroproteice

Reacția Latex	Nr. cazurilor cu α_2 globulinemie						Nr. cazurilor cu gamma-globulinemie		
	sub 10%	10—15%	15—20%	20—25%	25—30%	peste 30%	sub 20%	20—30%	peste 30%
Negativ	8	41	6	—	—	—	14	38	3
+	1	2	1	—	—	—	1	2	1
++	—	3	3	—	—	—	2	4	—
+++	2	8	3	—	—	—	8	9	1
++++	2	14	1	—	2	1	3	14	3

că nu există paralelism — pe de o parte între intensitatea seroreacțiilor Latex și Waaler-Rose — și creșterea pe de altă parte a fracțiilor alfa₂ și gamaglobulinice. Indiferent de pozitivitatea testelor fracția alfa₂ globulinică se situează în majoritatea cazurilor între 10—15%, iar fracția gamaglobulinică între 20—30%, ceea ce înseamnă că modificările responsabile pentru seropozitivitatea testelor nu se reflectă în determinările seroproteice cantitative, după cum relevă și literatura. (16, 19, 41, 49).

Discuții

Literatura semnalează, că testele care evidențiază F.R. în P.C.E. sînt pozitive în diverse proporții, variînd între 63—92% a cazurilor, după diferite statistici. Prezența F.R. a mai fost depistată în numeroase afecțiuni și într-o proporție redusă la persoanele sănătoase. Incidența crește o dată cu vîrsta, astfel proporția cea mai mare a cazurilor Latex pozitive a fost găsită în căminile de bătrîni, r. Waaler-Rose executată paralel a fost negativă. Deși incidența P.C.E. este de circa 2—3 ori mai mare la femei, decît la bărbați, această diferență nu se mai evidențiază la persoanele seropozitive dar sănătoase. Atunci, cînd identificarea F.R. se face prin testul Latex crește numărul cazurilor pozitive la persoanele neafectate. Incongruența devine mai mare între numărul cazurilor seropozitive și numărul cazurilor de imbolnăvire reală. Asemenea observații sînt mai puțin evidente atunci cînd se folosește r. Waaler-Rose (7, 24, 28, 47).

În materialul nostru seropozitivitatea cazurilor de P.C.E. este identică cu datele citate în literatură. În colagenozele majore rezultatele coincid de asemenea, remarcăm incongruența în ceea ce privește pozitivitatea și intensitatea celor două reacții aplicate paralel.

Lipsa de corelație între pozitivitatea testului Latex și a r. Waaler-Rose este de asemenea o problemă mult discutată în literatură. Ea se atribuie sensibilității inegale a reacțiilor utilizate, inomogenității și diversității loturilor studiate, precum și pluralității factorilor reumatoizi, chiar la același bolnav (5, 7, 47). Referitor la pluralitatea factorilor reumatoizi, din cercetările lui Seifert (39) rezultă, că neconcordanța dintre rezultatele celor două reacții aplicate paralel nu se atribuie unor greșeli tehnice. Autorul a reușit să izoleze în serul bolnavilor 4 factori: un factor responsabil pentru pozitivitatea r.

Waalser-Rose (HF), doi factori care produc aglutinarea particulelor Latex (LF 1 și LF 2) și în sfârșit factorul de aglutinare a streptococilor (S.F.).

Sub acest aspect testul Latex nu mai poate fi privit ca o modificare superioară a r. Waalser-Rose, ci ca o reacție în care se evidențiază alți factori serici și anume se pot evidenția 2 factori simultan, ceea ce acordă metodei posibilitatea unei seropozitivități mai frecvente. În serul uman cei 4 factori nu se găsesc în mod simultan. *Seifert* descrie 16 tipuri de seruri grupate în seruri mono-bi-tri și quadrivalente. În P.C.E. sînt cuprinse toate tipurile, frecvența cea mai mare de 83% avînd serurile care conțin factorii: HF, LF și SF.

Tot referitor la problema pluralității factorilor reumatoizi s-au făcut cercetări cu gamaglobulina umană și cea de iepure, legate cu fluoresceină respectiv rodamină, pentru a diferenția originea activității antigamaglobulinice umane (Latex) și a activității antigamaglobulinice de iepure (r. Waalser-Rose). Este interesant, că centrele germinale ale ganglionilor limfatici, deseori conțin numai unul dintre factorii reumatoizi și că o anumită celulă plasmatică conține exclusiv unul dintre factori. Dimpotrivă alte celule plasmatică indică prezența ambilor factori (24).

În grupa trombangitei obliterante majoritatea determinărilor sînt negative prin testul Latex, pe cînd prin r. Waalser-Rose prevalează în mod evident rezultatele seropozitive — seropozitivitate ce pare a însoți boala cu decurs cronic intermitent, în fazele ei de activitate. Nu cunoaștem legătura ce ar exista între factorul seric depistat și îmbolnăvirea ca atare. Cert este, că în cadrul trombangitei obliterante, indiferent de cauzele ce ar constitui „*primum movens*” al îmbolnăvirii, există o serie de aspecte, care se conturează în jurul unui proces alergic, de tip celular tardiv. Astfel cităm datele histopatologice foarte asemănătoare granulomului tuberculos, cu prezența celulelor gigante și a infiltratelor limfo-plasmocitare. Este posibil, ca aceste limfocite sensibilizate — în concepția lui *Burnet* celule imunocompetente — la un stimul antigenic dat să sintetizeze și să elaboreze un factor de tip anticorp, similar celui pus în evidență prin r. Waalser-Rose. Nu este vorba de o reacție specifică, ci doar de o verigă în etiopatogenia bolii, care reflectă caracterul sistematic al vasculopatiei.

Mesenchimul — inclusiv vasele — constituie sediul unor importante procese metabolice și imunologice. Orice alterare survenită la acest nivel — indiferent de cauzele declanșatoare — are drept urmare o modificare a răspunsului imunologic al organismului. Seropozitivitatea prin r. Waalser-Rose a fost întilnită deopotrivă în cazurile asociate de cangrenă, cit și în formele clinice, care nu au evoluat cu tulburări trofice grave. Pentru acest motiv credem, că seropozitivitatea nu este explicabilă prin vreun proces infecțios secundar, asociat cangrenei ci cauza ei trebuie căutată în însăși specificul bolii, cu decurs cronic întrerupt de numeroase recidive similar proceselor care se auto-întrețin, datorită modificărilor suferite de sistemul vascular, care cîștigă astfel proprietăți imunogene.

În ceea ce privește importanța clinică a F. R. depistat în celelalte îmbolnăviri, problema rămîne deocamdată deschisă constituînd un vast teren de cercetări. Interesant, că după datele literaturii seropozitivitatea cazurilor din lotul inomogen apare mai frecvent prin testul Latex, decît prin r. Waalser-Rose pe cînd în cazurile noastre prevalează determinările pozitive prin r. Waalser-Rose.

Seropozitivitatea testelor din lotul inomogen de îmbolnăviri reflectă în mod evident lipsa de specificitate a factorilor serici decelați. Este vorba de îmbolnăviri cu etiopatogenii cu totul diferite, legate doar prin latura comună a unei stări de disproteinemie, factori etiologici diferiți au coafectat în aceste cazuri și sistemul imunofactor de anticorpi, iar factorii serici evidențiabili ne reflectă o latură a procesului imunologic vicios implicat într-o serie de îmbolnăviri.

Sub aspect clinic se deprinse concluzia, că punerea în evidență a factorilor serici trebuie să se axeze pe cât mai multe metode simultane, pentru a obține relații asupra proceselor imunologice. Cercetarea acestei laturi a patologiei este astăzi cu atât mai actuală cu cât conceptul alergiei, al imunității și al autoimunității începe să îmbrățișeze toată medicina.

Sosit la redacție: 23 octombrie 1967.

Bibliografie

1. BALL J., GREENBURY C. L.: Brit. Med. J. II. (1960). 2. 1446; 2. BARCELO P., BATELLA E.: Acta. Med. Scand. 154. supl. 312. 477; 3. BĂDĂNOIU A., DESPINA MATEESCU: Med. Int. (1966). XVIII. 1387; 4. BENCZE GY. și colab.: Rheumatologia. Balneologia. Allergologia (1964). V. 16; 5. BOZSOKI S.: Rheumatologia. Balneologia. Allergologia (1963). IV. 16; 6. BURCH P. R. J.: Lancet (1963). I. 7293. 1253; 7. CIOBANU V., STROESCU ORTANSA: Med. Internă (1965). XVII. 1435; 8. DIMITRIU C. CH.: Med. Int. (1963). XV. 1025; 9. DOBIÁS GY. și colab.: Orvosi Hetilap (1961). 102. 2034; 10. Editorial: Brit. Med. J. (1961). I. 1097; 11. Editorials and Comments: Brit. Med. J. (1961). I. 1907; 12. FENYŐHÁZI L., KOVÁCS S.: Rheumatologia Balneologia. Allergologia (1966). VII. 213; 13. FODOR O. și colab.: Stud. și cerc. de med. int. (1966). VII. 13; 14. FODOR O., PĂRAU N.: Stud. și cerc. de med. int. (1967). VIII. 221; 15. FRENGER W. și colab.: Rheumatologiai és balneologiai referáló szemle (1966). III. 38; 16. FRÖHLICH L. și colab.: Rheumatologia. Balneologia. Allergologia. (1964). V. 205; 17. GÁSPÁRDI G., MEGYERY ÁGNES: Rheumatologia. Balneologia. Allergologia. (1961). IV. 37; 18. GEORGESCU CARMEN: Stud. și cerc. de med. int. (1966). VII. 479; 19. GERGELY J.: Orvostud. (1965). XI. 345; 20. GLYNN L. E., HOBORROW E. J.: Ann. Rheum. Dis. (1960). XIX. 197; 21. GYIMOTHY D.: Das Ärztliche Laboratorium (1962). 9/10. 271; 22. HORVÁTH ÉVA și colab.: Rev. Med (1964). IV. 377; 23. HOLLANDER J. și colab.: Rheumatologiai és balneológiai referáló szemle (1966). III. 31; 24. HOLLÄNDER J.: The Rheumatoid Factors. A Textbook of Rheumatologie. Lea Febiger Philadelphia, 85; 25. ILIESCU M. și colab.: Med. Int. (1961). XIII. 1377; 26. JACOB J. și colab.: Rheumatologia. Balneologia. Allergologia. (1966). VII. 99; 27. KEITEL W.: Rheumatologiai és balneológiai referáló szemle (1966). III. 49; 28. KOVÁCS L.: Rheumatologia. Balneologia. Allergologia. (1964). V. 212; 29. LAKATOS L. și colab.: Rheumatologia. Balneologia. Allergologia. (1965). VI. 85; 30. MIKOL CLAUDE R.: Presse Med. (1964). 72. 919; 31. MIKOL CLAUDE R.: Presse Med. (1964). 72. 527; 32. PĂRAU N. și colab.: Med. Int. (1964). XVI. 169; 33. PATAKFALVY A. și colab.: M. Bel. Arch. (1964). XVII. 329; 34. PETRÁNYI GY.: Orvosi Hetilap (1965). 106. 1873; 35. RAJKA Ö.: Orvostud. (1967). XIII. 81; 36. RONALD A. și colab.: Rheumatologiai és balneológiai referáló szemle (1966). VII. 36; 37. SVARTZ NANA: Act. Med. Scand. (1961). 170/2. 255; 38. SVARTZ NANA: Stud. și cerc. med. int. 5. 237; 39. SEIFERT G.: Rheumatologia. Balneologia. Allergologia. (1963). IV. 1; 40. SZÁSZ GY., KOVÁCS MARGIT: Rheumatologia. Balneologia. Allergologia (1966). VII. 51; 41. STOICA GH.: Med. Int. (1966). XVIII. 1293; 42. STOICA GH.: Stud. și cerc. med. int. (1963). IV. 366; 43. STOICA GH., GHEORGHIU MARIA: Viața Med. (1965). XII. 411; 44. STOLLAR B.: Canad. M. A. J. (1960). 23. 90; 45. STOIA I. și colab.: Med. Int. (1964). XVI. 73; 46. STOIA I. și colab.: Med. Int. (1963). XV. 851; 47. STAN MARIANA: Med. Int. (1965). XVII. 1471; 48. SUTEANU ȘT. și colab.: Med. Int. (1965). XVII. 1481; 49. STOICA GH. și colab.: Med. Int. (1965). XVII. 1093; 50. SZECSEI GY.: Orvosi Hetilap (1964). 399; 51. VELICAN C.: Stud. și cerc. de med. int. (1966). VII. 1; 52. VOJTISEK O.: Rheumatologia. Balneologia. Allergologia. (1965). VI. 65; 53. VILLERELE S., VIAL M. C.: Rheumatologiai és balneológiai referáló szemle (1966). III. 30.