

# Inmunopatología humoral y celular de la Artritis Reumatoide

## II. Inmunidad celular cuantitativa

E. Martín Mola\* / A. Cabarcos Cazón\*\* /  
J. L. Imizcoz\*\*\* / M. Pérez Miranda\*\*\*\*

### RESUMEN

Se estudian un total de 55 enfermos con Artritis Reumatoide (AR) así como 25 personas sanas, tomadas como población control. Se determina en la sangre venosa de todos ellos el porcentaje y valor absoluto de linfocitos T, encontrándose en la AR un nivel de rosetas E similar al de la población control, cuando estos pacientes no están recibiendo esteroides; sin embargo se plantea la posibilidad de que el número absoluto de linfocitos T, sí está descendido. Finalmente se hace una amplia correlación entre la inmunidad celular cuantitativa (rosetas E y valor absoluto de linfocitos T) y diferentes parámetros clínicos y biológicos.

### Introducción

Entre las técnicas más usadas para diferenciar las dos principales poblaciones de linfocitos (T y B), están por un lado la de las rosetas E para los primeros y la detección de complejos inmunoglobulínicos con fluoresceína para los linfocitos B<sup>10</sup>,  
11, 23, 24, 32.

\* Médico adjunto de Medicina Interna. Residencia "Ortiz de Zárate". Vitoria.

\*\* Médico adjunto de Medicina Interna. Residencia "Nuestra Señora de Aránzazu". San Sebastián.

\*\*\* Servicio de Ortopedia. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

\*\*\*\* Profesor de la Universidad de Extremadura. Ex profesor de la Universidad de Navarra.

La determinación porcentual de linfocitos T (por medio de las rosetas E) en la sangre de los pacientes con artritis reumatoide (AR), ha sido motivo de controversia por los diferentes resultados obtenidos por algunos autores. Este problema que ha sido achacado a la existencia de pequeñas diferencias en la técnica empleada<sup>21, 22</sup> parece ya superado, pues últimamente los datos hallados son muy similares y además bastante semejantes a los encontrados en la población control<sup>6, 14, 21, 26, 29, 31, 37, 39</sup>.

En nuestro laboratorio del Centro Coordinado del C.S.I.C. y la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra, teniendo en cuenta trabajos anteriores<sup>7, 25</sup>, se estudian no sólo el valor porcentual sino a su vez la cuantía por mm<sup>3</sup> de los linfocitos T. Esto es así porque con la cuantificación porcentual, se pueden obtener en ocasiones valores que no responden a la realidad. Los pocos autores que se han dedicado a estudiar ambos parámetros en la AR, han encontrado un número normal de rosetas y un valor absoluto de linfocitos T ligeramente descendido<sup>26, 29</sup>.

Otro aspecto de la AR que interesa últimamente, es la posibilidad de comparar los patrones de inmunidad celular cuantitativa (rosetas E) y valor absoluto de linfocitos T en el Líquido Sinovial (LS) y sangre venosa<sup>6, 17, 19, 26, 29, 30, 31, 34</sup>, siendo lo normal encontrarlos más elevados en el primero. Esto ha supuesto que se hagan diferentes conclusiones sobre la implicación etiopatogénica de estas células, en los diversos fenómenos inmunológicos que se suceden en la articulación.

Existen numerosísimos trabajos que demuestran el efecto supresor de los esteroides sobre la población linfocítica. Sin embargo es curioso

observar cómo en la AR (enfermedad en la que con frecuencia se usa este producto como agente terapéutico) la investigación de esta parcela es muy escasa<sup>17, 33</sup>. Esto es fácil de comprender en parte, debido a que la mayoría de las investigaciones tienen como objeto comprobar el estado de la inmunidad que se deriva de un proceso patológico concreto y evitar por lo tanto posibles falsificaciones debidas a causas secundarias, como puede ser la administración de esteroides.

Todo lo dicho nos ha movido a enfocar el presente trabajo, estudiando fundamentalmente:

a) El estado de los niveles de linfocitos T en los pacientes con AR, tanto en sangre como en LS.

b) De qué modo la terapéutica esteroidea puede influir en dicho parámetro inmunocelular.

En el primer trabajo de esta serie<sup>18</sup>, vimos cómo la presencia de Factor Reumatoide (FR) en los pacientes con AR implica una severidad mayor desde el punto de vista de lesión osteoarticular, mientras que la seronegatividad se corresponde con grados de actividad inflamatoria clínica mayor. Por eso, ha sido el propósito final de este estudio averiguar qué nexo de unión existía entre lo que acabamos de mencionar y la inmunidad celular cuantitativa. Independientemente se ha realizado un amplio estudio estadístico de correlación entre este último parámetro y otros de carácter clínico y biológico obtenidos de los enfermos con AR.

### Material y métodos

Se han estudiado 55 pacientes con AR (35 del sexo femenino y 37 seropositivos) siguiendo los criterios

elaborados por la Asociación Americana de Reumatismo<sup>27</sup>. Como grupo control 15 personas del sexo femenino y 10 varones.

Según el tratamiento médico seguido se han establecido dos grupos: el primero compuesto por 29 personas tratadas con antiinflamatorios no esteroideos; el segundo, formado por los 26 restantes que además recibieron corticoides. Han sido excluidos de la casuística, los pacientes que llevaban menos de 15 días de tratamiento con esteroides. Asimismo, los que hacía menos de 15 días que habían suprimido esta medicación, tampoco entraron en el estudio.

La determinación cuantitativa de linfocitos T en sangre venosa periférica se ha realizado en el total de las personas incluidas en el estudio; además, se ha hecho una investigación similar en el LS de 16 personas que forman parte del grupo de los 55 enfermos con AR. La técnica resumida es como sigue:

Se extraen 10 cc de sangre con una jeringa en la que previamente se ha depositado heparina cálcica, en el caso del LS se añade además hialuronidasa<sup>13</sup>. El fluido extraído se deposita con cuidado en un tubo estéril, en el que con anterioridad se ha puesto la misma cantidad de Ficoll-Urovison. El tubo se centrifuga durante 15 minutos a 3.500 rpm; seguidamente se aspira la capa blanquecina (que contiene los linfocitos), que se encuentra entre la formada por el suero y el Ficoll. Después de lavadas dichas células 3 veces consecutivas con medio TC 199, el sedimento final se resuspende en 1 cc de medio de cultivo, posteriormente se realiza el conteo del número de linfocitos en cámara de Neubauer. Una vez contados se ajustan a una concentración de  $1,6 \times 10^6$  / cc y se mezcla con una suspensión de hemáties de carnero, que en nuestro caso siempre fueron de procedencia comercial. El producto obtenido se deposita en una estufa a 37° durante 15 minutos, al cabo de los cuales se centrifuga por espacio de 5 minutos a 1.200 rpm y se deja reposar en hielo durante hora y media. Transcurrido este tiempo se procede a la lectura; para ello se pone una pequeña cantidad en una cámara de Neubauer, realizándose la lectura en microscopio de luz<sup>4,5,7,8,15,16,20,35,36</sup>.

Únicamente consideramos roseta E, al linfocito que presenta 3 o más hemáties adheridos.

Para calcular los linfocitos totales/mm<sup>3</sup> (I) y los linfocitos T/mm<sup>3</sup>

(II), sabiendo el número total de leucocitos/mm<sup>3</sup> (L), el porcentaje de linfocitos (I) y el porcentaje de linfocitos T (T %), se aplica:

$$I = L \cdot 1/100 \quad II = 1 \cdot T \% / 100$$

A su vez se han determinado los siguientes parámetros clínico-biológicos: edad; grado de evolución o severidad clínica; nivel de FR; I. de Katz; grado de actividad inflamatoria.

Para el tercer punto, nos hemos guiado de las normas dadas por Subauste<sup>28</sup>, las cuales se basan en los criterios radiológicos de Steindler; en nuestra casuística, 16 casos corresponden al grado I, 25 al grado II, 9 al III y 2 al IV. La detección de FR se ha hecho por la técnica de látex, valorándose cuando era positivo de 1 a 3 cruces, según la intensidad de la aglutinación; en los controles siempre ha sido negativo. Con respecto al grado de actividad clínica o inflamatoria hemos establecido unos criterios personales, basándonos en dos parámetros: dolor y signos de flogosis articular; el grado 0 son los pacientes que en el momento de la exploración estaban asintomáticos y el 3 los que presentan importante número de articulaciones con signos inflamatorios, a los estadios 1 y 2 corresponden los grados de actividad inflamatoria intermedios.

Para una mayor comprensión de este último apartado, remitimos al lector el artículo primero de esta serie<sup>18</sup>.

## Resultados

Los resultados los hemos agrupado en 4 apartados distintos con objeto de facilitar la comprensión del lector:

- Linfocitos T en los controles y en la AR.
- Relación entre los niveles de linfocitos T y la administración de esteroides.
- Linfocitos T y FR.
- Correlación de la inmunidad celular cuantitativa y los parámetros clínicos y biológicos.

### Linfocitos T en los controles y en la AR

El valor medio de las rosetas E en los sujetos control ha sido de  $56,24 \pm 6,92$  (fig. 1), siendo el número total de linfocitos/mm<sup>3</sup> de  $2.483 \pm 585$  y el de linfocitos T  $1.397 \pm 387$  (fig. 2).

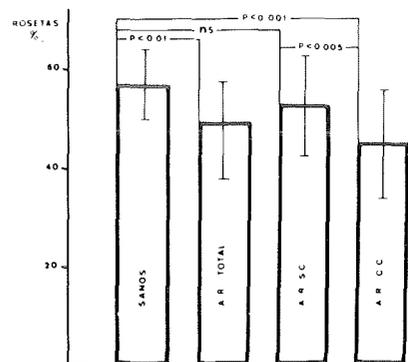


Figura 1

En los pacientes con AR nos encontramos con un porcentaje de linfocitos T (rosetas E) sensiblemente inferior ( $49,53 \pm 10,76$ ) que comparado con el obtenido en las personas sanas, da diferencias con significación estadística, siendo  $p < 0,001$  (fig. 1). Asimismo persisten las diferencias significativas al comparar el valor absoluto de linfocitos T ( $p < 0,001$ ), ya que en los artríticos la media es considerablemente menor ( $1.098 \pm 470$ ). (Ver fig. 2.)

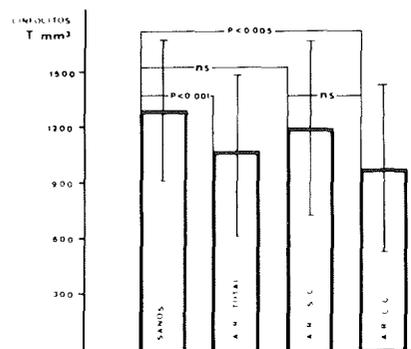


Figura 2

El valor medio del número total de linfocitos/mm<sup>3</sup> en la AR ha sido de 2.202, por lo tanto discretamente inferior al hallado en los controles y sin diferencias con significación estadística.

### Relación entre los niveles de linfocitos T y la administración de esteroides

Con objeto de ver si los esteroides tienen influencia en el nivel de linfocitos T, hemos dividido los pacientes en dos grupos: el primero formado por 29 personas tratadas con antiinflamatorios no esteroideos y el segundo por 26 que reciben además, esteroides por vía oral o parenteral.

En la tabla I se exponen los resultados del estudio estadístico que hemos realizado y que a continuación comentamos:

El valor medio de las rosetas E entre los pacientes del segundo grupo es de  $45,19 \pm 10,58$ , existiendo diferencias significativas al compararlas con el obtenido en los sujetos sanos ( $p < 0,001$ ) (fig. 1). Estas diferencias desaparecen al comparar los resultados hallados en la última población con los de los enfermos artríticos que no reciben esteroides (fig. 1). Al establecer una comparación entre las dos poblaciones de artríticos, aparecen de nuevo diferencias con significación estadística ( $p < 0,005$ ) (ver fig. 1).

La media del valor absoluto de linfocitos T en el grupo de pacientes que toman esteroides, presenta diferencias con significación estadística al compararla con los datos obtenidos en los controles (tabla I y fig. 2). Sin embargo, el valor absoluto de los linfocitos T en las dos poblaciones de artríticos, no tiene diferencias significativas entre sí (tabla I y fig. 2).

Tabla I. INFLUENCIA DE LOS ESTEROIDES EN LA INMUNIDAD CELULAR CUANTITATIVA

	Rosetas E	Linf. T/mm <sup>3</sup>	Linf. totales mm <sup>3</sup>
(1) Sanos	56,24 ± 6,92	1397 ± 387	2.483 ± 585
(2) A.R. Sin Cort.	53,41 ± 9,51	1197 ± 467	2.229 ± 754
(3) A.R. Con Cort.	45,19 ± 10,58	987 ± 457	2.171 ± 763

Análisis Estadístico (Test de Student)				
Rosetas E	(1) y (2)	t = 1,23	n = 52	n.s.
	(1) y (3)	t = 4,40	n = 49	P < 0,001
	(2) y (3)	t = 3,04	n = 53	P < 0,005
Linf. T/mm <sup>3</sup>	(1) y (2)	t = 1,70	n = 52	n.s.
	(1) y (3)	t = 3,45	n = 49	P < 0,005
	(2) y (3)	t = 1,68	n = 53	n.s.
Linf. totales/mm <sup>3</sup>	(1) y (2)	t = 1,37	n = 52	n.s.
	(1) y (3)	t = 1,63	n = 49	n.s.
	(2) y (3)	n.s.		

En la tabla I se pueden observar también los resultados del estudio estadístico realizado con el valor absoluto de linfocitos totales.

En 16 pacientes se ha realizado un estudio simultáneo (concerniente de forma exclusiva al test de rosetas E) entre el LS y la sangre venosa. En la tabla II, se exponen los resultados encontrados en los dos fluidos, existiendo, como podemos ver, una media porcentual superior en el LS, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

Tabla II. ROSETAS E DE ENFERMOS CON AR. ESTUDIO PARALELO EN LS Y SANGRE

Caso N.º	Tratamiento	LS	Sangre
1	Sin Cort.	47	46
2	Sin Cort.	54	52
3	Sin Cort.	40	43
4	Sin Cort.	60	53
5	Sin Cort.	50	35
6	Sin Cort.	58	44
7	Sin Cort.	64	53
8	Sin Cort.	70	64
9	Con Cort.	43	45
10	Con Cort.	39	37
11	Con Cort.	54	57
12	Con Cort.	53	49
13	Con Cort.	46	31
14	Con Cort.	54	40
15	Con Cort.	46	45
16	Con Cort.	48	37

		n = 30	
$\bar{X}$	51,63		45,69
		t = 1,95	
		n.s.	

### Linfocitos T y FR

Cuando se compara el valor medio de los linfocitos T/mm<sup>3</sup> en la

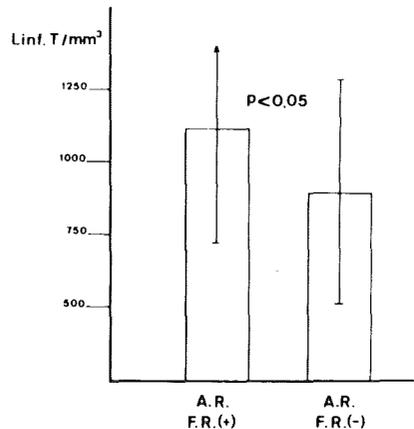


Figura 3

por el número total de pacientes y el segundo formado por los enfermos que no tomaron esteroides. Los resultados del valor de rosetas E, linfocitos T/mm<sup>3</sup> y linfocitos totales/mm<sup>3</sup> de cada uno de ellos se ha correlacionado sucesivamente con los parámetros clínico-biológicos.

El estudio estadístico realizado entre el porcentaje de rosetas E de los dos grupos mencionados y la edad del paciente, demuestra que en ambos casos existe un coeficiente de correlación de signo inverso con significación estadística ( $r = -0,27$  para el conjunto de enfermos y  $r = -0,50$  para los que no toman esteroides) (ver fig. 4). También se obtiene un coeficiente de correlación de signo inverso y con significación estadística al correlacionar el valor absoluto de linfocitos T, en el con-

AR seronegativa con el obtenido en los pacientes seropositivos, se observa que hay un considerable descenso de los primeros ( $878 \pm 329$ ) con respecto a los segundos ( $1149 \pm 422$ ) siendo  $p < 0,05$  (fig. 3).

### Correlación de la inmunidad celular cuantitativa y los parámetros clínico-biológicos

Se han utilizado dos grupos de enfermos: el primero, compuesto

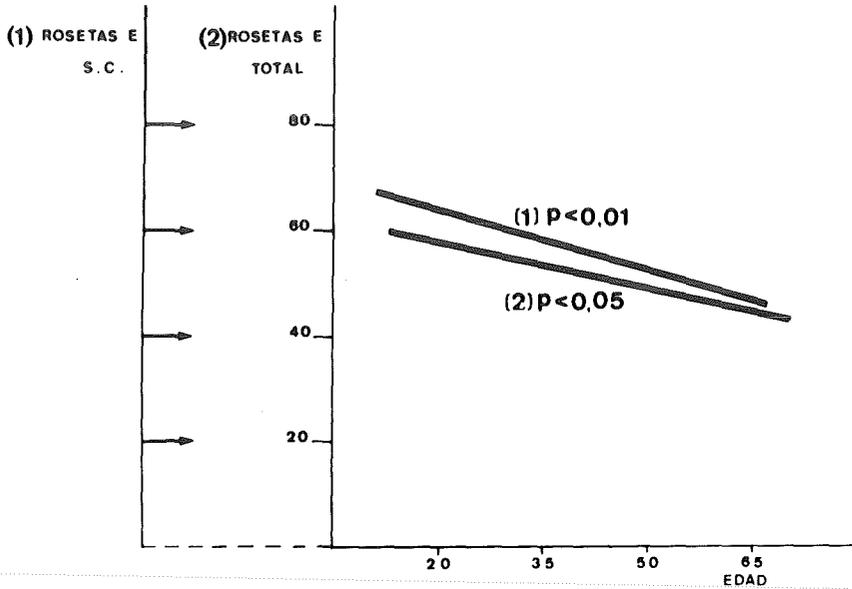


Figura 4

junto de enfermos, con la edad ( $r = -0,27$  para  $n = 50$ ) (ver fig. 5). Al correlacionar el valor absoluto de linfocitos totales y los años de evolución de la AR, se obtiene una

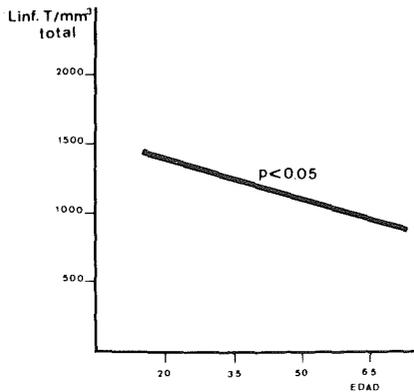


Figura 5

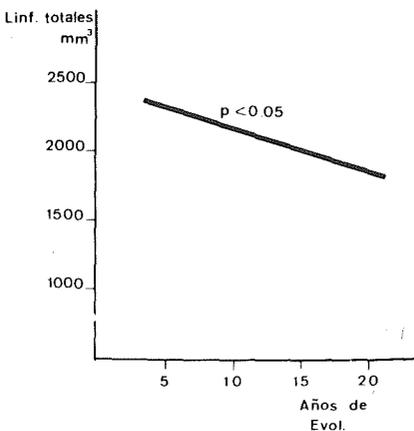


Figura 6

correlación inversa con significación estadística ( $r = -0,28$  y  $n = 51$ ) (ver fig. 6).

Por otra parte, al estudiar la posible correlación entre el número de rosetas E, en los pacientes que no toman esteroides, y el test de látex, nos encontramos con un coeficiente de correlación con significación estadística, esta vez de signo directo:  $r = 0,36$  y  $n = 29$  (fig. 7).

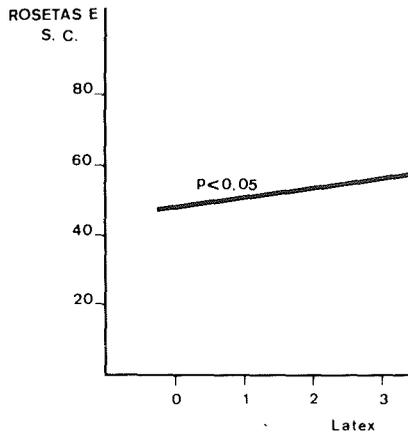


Figura 7

Finalmente, al realizar el análisis estadístico de los linfocitos T/mm<sup>3</sup> en los pacientes del primer grupo (conjunto de enfermos) y del valor absoluto de linfocitos totales, con el índice de Katz, en ambos casos se obtiene una correlación inversa ( $r = -0,30$  para  $n = 53$  y  $r = -0,36$  para  $n = 53$ , respectivamente) y con significación estadística (fig. 8).

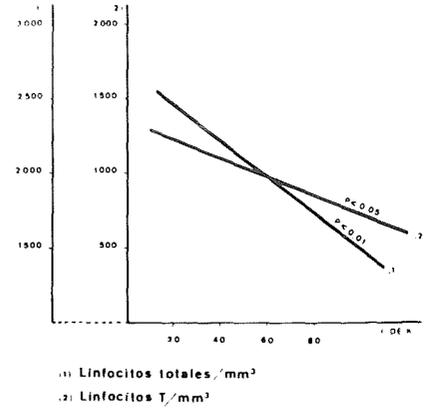


Figura 8

Los estudios de correlación realizados con el estadio evolutivo y la actividad clínica no han dado resultados con significación estadística.

## Discusión

Al principio hemos comentado la diversidad de resultados obtenidos con las rosetas E en los pacientes con AR. Así, publicaciones del mismo año dan como valores medios, del 30%<sup>17</sup> y del 57,6%<sup>12</sup>. Las pequeñas diferencias técnicas, como también dijimos antes, podrían ser las culpables de este problema. El hecho cierto es que los últimos trabajos que se han dedicado a estudiar el nivel de linfocitos T en la AR<sup>6, 14, 21, 26, 29, 31, 37, 39</sup> han dado resultados más equilibrados, oscilando entre el 61,4%<sup>29</sup> y el 70%<sup>39</sup>. Es muy importante añadir que en todos estos estudios, la media de la población control es similar, no existiendo por lo tanto diferencias significativas. Sin embargo, nuestros trabajos muestran una importante depresión de esta población celular en la AR (fig. 1). Creemos imprescindible destacar que este dato debe ser tomado con muchas reservas, ya que como veremos más adelante, los corticoides tienen una importante influencia depresora y en nuestra casuística, cerca del 50% de los pacientes están tratados con esta droga.

Por otra parte, hay una tendencia generalizada a encontrar el valor absoluto de linfocitos T descendido, aunque la proporción de rosetas sea semejante a la de los controles<sup>26, 29, 37</sup>. Como se puede ver en la figura 2, en nuestros resultados esto se confirma, aunque lógicamente mantenemos las mismas reservas que

antes, ya que si los esteroides pueden influir en la determinación porcentual, también lo hacen, lógicamente, con el valor absoluto.

Dentro del papel inmunosupresor que ejercen los esteroides, es importante señalar cómo éste parece ser predominante sobre los linfocitos T<sup>1, 2, 3, 9, 38</sup>. Diversas experiencias parecen demostrar que el mecanismo por el cual desciende el número de esta población celular puede deberse a un secuestro de dichos elementos formes en otros compartimentos tisulares<sup>3, 9, 38</sup>. Por otra parte, las investigaciones de este concepto concreto en la AR son escasas<sup>17, 33</sup>, no describiéndose descensos del porcentaje de linfocitos T en ninguno de los dos casos. Nuestros resultados, sin embargo, abogan por lo contrario (figuras 1 y 2); además en la figura 1 podemos ver cómo el número de rosetas en los pacientes que no reciben esteroides, es muy semejante y sin diferencias significativas con el de la población control. Todo esto demuestra que el principal responsable de que en el grupo global las diferencias sean importantes es la medicación esteroidea.

El problema se plantea de distinta forma cuando se estudia la influencia de esta medicación en el valor absoluto de linfocitos T (fig. 2). Por una parte, está claro que los pacientes tratados con corticoides experimentan un descenso importante de esta población celular; sin embargo, las AR que no están bajo la influencia de los esteroides, tienen un valor medio de linfocitos T que está a medio camino entre el hallado para la población control y el de la AR tratada con esteroides, y que no es significativo respecto a ninguno de los dos, por muy poca diferencia. Esto puede interpretarse como si realmente existiera una inmunodeficiencia cuantitativa de linfocitos T en la AR, opinión ésta, que coincide con la de otros autores<sup>26, 29</sup> y resalta lo importante que es estudiar siempre de forma paralela al número de rosetas, el valor absoluto de linfocitos T. El hecho de que nada de esto suceda cuando se estudia la población linfocítica total (tabla I), existiendo, como acabamos de comentar, un descenso del valor absoluto de linfocitos T, hace pensar que lo que puede ocurrir es que haya un aumento compensador de otros tipos de linfocitos, presumiblemente linfocitos B; de hecho algunos autores han encontrado aumento proporcional de estas células en la AR<sup>22</sup>. En apoyo de esta

sugerencia, está la hipergammaglobulinemia que existe en esta enfermedad<sup>18</sup>.

Los resultados obtenidos en la investigación de los niveles de rosetas E en LS, cuando se comparan con los de la sangre, van desde valores similares o ligeros incrementos en el primero<sup>17, 19, 29, 31, 34</sup> a aumentos claramente significativos<sup>6, 26, 30</sup>. Además se ha comprobado que el número absoluto de linfocitos T en el LS, de la AR, es muy superior al hallado en otras artropatías de causa no inmune<sup>26</sup>. Por esto mismo, algunos autores se inclinan a pensar que este aumento de células T responde plenamente a la participación de estos linfocitos en los procesos inmunológicos que se suceden en la articulación<sup>30, 31</sup>. Nuestros resultados dan valores superiores en LS aunque sin diferencias con significación estadística (tabla II).

Hemos visto antes (fig. 3) cómo en la sangre de los enfermos con AR, el valor absoluto de linfocitos T está descendido significativamente en la población seronegativa (cuando se compara con los valores de los enfermos seropositivos). Ya en el primer trabajo de esta serie<sup>18</sup> vimos cómo en la AR seronegativa existe una tendencia superior a la actividad inflamatoria o clínica. Todo esto hace pensar que el secuestro linfocitario articular puede ser en parte el responsable de la disminución del valor absoluto de linfocitos T que existe en la sangre, y que ésta se acuse más en la AR seronegativa que parece estar más predispuesta a brotes de actividad inflamatoria aguda.

En las figuras 4 y 5 se aprecia la relación inversa que hay entre el porcentaje y el valor absoluto de linfocitos T y la edad del paciente. Esta significación aumenta cuando comparamos el grupo de enfermos que no toman esteroides. Como sabemos, el número de rosetas E disminuye progresivamente con la edad<sup>7</sup>; es lógico pues que en la AR (enfermedad en la que como se ha demostrado el porcentaje de linfocitos T es prácticamente normal) suceda lo mismo y que el índice correlación aumente cuando se elimina de la población total de artríticos el grupo pacientes que tienen el índice disminuido por el efecto de una medicación.

Hay una relación directa entre la intensidad de aglutinación del test de látex y el índice de rosetas E (fig. 7). Antes hemos visto como existe un número menor de linfocitos T en la AR seronegativa, ahora

comprobamos que conforme el FR se detecta en la sangre con más intensidad, el porcentaje de linfocitos T asciende. En el primer trabajo de esta serie<sup>18</sup> vimos cómo los pacientes seropositivos tienen tendencia a una mayor agresividad lesional osteoarticular y cómo desde el punto de vista clínico hay un porcentaje importante de este grupo, en los grados nulos de actividad clínica inflamatoria. Esto reafirma la ausencia de correlación que existe entre estos dos parámetros y puede ayudar a comprender cómo una menor aparición de brotes agudos es un factor importante que repercute en el nivel de linfocitos T, ya que la localización de estas células en el LS seguramente será menor y por lo tanto su influencia en los niveles hemáticos estará disminuida.

En una publicación anterior<sup>18</sup> comentábamos cómo el índice Katz tiene dos condicionamientos distintos, por un lado aumenta en los brotes inflamatorios agudos y por otro se va elevando paulatinamente conforme la enfermedad progresa. Ahora vemos cómo el número de linfocitos totales y de linfocitos T desciende progresivamente conforme la VSG se eleva (fig. 8). Según lo que venimos manifestando es lógico pensar que cuando hay un episodio flogótico importante descienda el número de linfocitos T y que secundariamente repercuta en la población total de linfocitos. La progresión de las lesiones osteoarticulares están relacionadas íntimamente con los años de evolución<sup>18</sup>; ya hemos visto, que conforme éstos aumentan, el número de linfocitos totales disminuye (fig. 6). Por eso, cuando el incremento de la VSG se produzca por una progresión de la enfermedad, va a tener como consecuencia lógica la disminución de los linfocitos.

## Bibliografía

1. Bach JF, Duval D, Dardenne M. *The effects of steroids on T cells*. Transplant Proc. 7, 25, 1975.
2. Balow JE, Rosenthal AS. *Glucocorticoid suppression of macrophage migration inhibitory factor*. J Exp Med. 137, 1.031, 1973.
3. Balow JE, Hurley DL, Fauci AS. *Immunosuppressive effects of glucocorticosteroids: differential effects of acute v.s. chronic administration on cell mediated immunity*. J Immunol. 114, 1.072, 1975.

4. Brain P, Gordon J, Willet S. *Rosette formation by peripheral lymphocytes*. Clin Exp Immunol. 6, 681, 1970.
5. Brain P, Gordon J. *Rosette formation by peripheral lymphocytes*. (II). *Inhibition of the phenomenon*. Clin Exp Immunol. 8, 441, 1971.
6. Brenner AI, Scheinberg MA, Cathcart ES. *Surface characteristics of synovial fluids and peripheral blood lymphocytes in inflammatory arthritis*. Arthritis Rheum. 18, 297, 1975.
7. Cabarcos A. *Papel de la inmunidad humoral y celular en el condicionamiento evolutivo de la hepatitis B*. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra, 1977.
8. Coombs RRA, Gurner BW, Wilson AB, Holm G, Lindgren B. *Rosette formation between human lymphocytes and sheep red cells not involving immunoglobulin receptors*. Int Arch Allergy, 39, 658, 1970.
9. Fauci AS, Dale DC. *The effect of in vivo hydrocortisone on subpopulations of human lymphocytes*. J Clin Invest. 53, 240, 1974.
10. Froland SS, Natvig JB, Berdal P. *Surface bound immunoglobulin as a marker of B lymphocytes in man*. Nature New Biol. 234, 251, 1971.
11. Froland SS. *Binding of sheep erythrocytes to human lymphocytes. A probable marker of T lymphocytes*. Scand J Immunol. 1, 269, 1972.
12. Froland SS, Natvig JB, Husby G. *Immunological characterization of lymphocytes in synovial fluid from patients with Rheumatoid Arthritis*. Scand J Immunol. 2, 67, 1973.
13. Hedberg H. *Studies on synovial fluid in Arthritis*. Acta Med Scand. 479, 85, 1967 (Suplem.).
14. Hoyeraal HM, Froland SS, Wisloff F. *Lymphocytes populations and cellular immune reactions in juvenile Rheumatoid Arthritis*. Scand J Immunol. 4, 801, 1975.
15. Jondal M, Holm G, Wigzell. *Surface markers on human T and B lymphocytes i.a. Large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells*. J Exp Med. 136, 207, 1972.
16. Jonsson V. *Technical aspects on the rosette technique for detecting human circulating B and T lymphocytes. Normal values and some remarks on null lymphocytes*. Scand J Haemat. 13, 361, 1974.
17. Keith HI, Currey HLF. *Rosette formation by peripheral blood lymphocytes in Rheumatoid Arthritis*. Ann Rheum Dis. 32, 202, 1973.
18. Martín Mola E, Pérez Miranda M. *Inmunopatología humoral y celular de la Artritis Reumatoide. I Consideraciones Clínico-Biológicas y alteración inmunohumoral*. Rev Med Univ Navarra 22, 62, 1978.
19. McGill PE. *Rheumatoid Lymphocytes*. Lancet 2, 1,266, 1973.
20. Mendes NF, Tolnai MEA, Silveira NPA, Guilberstein RB, Metzgar RS. *Technical aspects of the rosette test used to detect human complement receptor (B) and sheep erythrocyte-binding (T) lymphocytes*. J Immunol. 111, 860, 1973.
21. Micheli A, Bron J. *Studies on blood T and B lymphocytes in Rheumatoid Arthritis*. Ann Rheum Dis. 33, 435, 1974.
22. Noguera HE, Bootello GA, Larrea GA, Kreisler GM. *Niveles de linfocitos T y B en la Artritis Reumatoide*. Med Clin. (Barcelona) 68, 270, 1977.
23. Papamichael M, Brown JC, Holborow EJ. *Immunoglobulins on the surface of human lymphocytes*. Lancet 2, 850, 1971.
24. Papamichael M, Holborow EJ, Keith HI, Currey HLF. *Subpopulation of human blood lymphocytes distinguished by combined rosette formation and membrane immunofluorescence*. Lancet II, 64, 1972.
25. Pons RF, Cabarcos A, Uribarrena R, Borda CF, Pérez Miranda M. *Inmunidad celular en la ileitis regional, hallazgos en 7 observaciones*. Rev Clin Esp. 142, 541, 1976.
26. Putte van de, LBA, Meijer CJCM, Lafaber GJM, Kleinfan R, Cats A. *Lymphocytes in Rheumatoid and nonrheumatoid synovial fluids, nonspecificity of high T cell and low B cell percentages*. Ann Rheum Dis. 35, 451, 1976.
27. Ropes MW, Bennet GA, Cobas S, Jacox RG, Jessap RA. *Revision of diagnostic criteria for Rheumatoid Arthritis*. Ann Rheum Dis, 18, 49, 1959.
28. Subuste C. *Artritis reumatoide: experiencia clínica*. Rev de reum. I, 2, 1977.
29. Utsinger PD. *Synovial fluid lymphocytes in Rheumatoid Arthritis*. Arthritis Rheum. 18, 595, 1975.
30. Vernon-Roberts B, Currey HLF, Perrin J. *T and B cells in the blood and synovial fluid of rheumatoid patients*. Ann Rheum Dis. 33, 430, 1974.
31. Wangel A, Klockars M. *Lymphocyte subpopulations in rheumatoid synovial tissue*. Ann Rheum Dis. 36, 176, 1977.
32. Weir DM. *Handbook of experimental immunology*. Vol. 2 "Cellular Immunology". Blackwell Scientific Publications. 1973.
33. Williams RC jr, de Board JR, Mellbye OJ. *Studies of T and B lymphocytes in patients with connective tissue diseases*. J Clin Invest. 52, 233, 1973.
34. Winchester RJ, Siegal FP, Bentwich ZH. *Alteration in the proportion of B and T lymphocytes in Rheumatoid Arthritis. Joint fluids with low complement and increased complexes*. Arthritis Rheum. 16, 138, 1973.
35. Wybran J, Fudenberg HH. *Rosette formation a test for cellular immunity*. Trans Assoc Am Physicians. 84, 239, 1971.
36. Wybran J, Carr MC. *The human rosette-forming cell as a marker of a population of thymus derived cells*. J Clin Invest 51, 2,537, 1972.
37. Yu DT, Clements PJ, Peter JB, Levy J, Paulus HE, Barnett EV. *Lymphocyte characteristic in rheumatoid patients and the effect of azathioprine therapy*. Arthritis Rheum. 17, 37, 1974.
38. Yu DT, Clements PJ, Paulus HE, Peter JB, Levy J, Barnett EV. *Human lymphocytes subpopulations-effect of corticosteroids*. J Clin Invest. 53, 565, 1974.
39. Zeider RS, Johnson JS, Edington TS, Vaughan JH. *T lymphocytes in Rheumatic diseases*. Arthritis Rheum. 16, 578, 1973.

## HUMORAL AND CELLULAR IMMUNOPATHOLOGY OF RHEUMATOID ARTHRITIS. II. QUANTITATIVE CELLULAR IMMUNITY

### Summary

A group of 55 patients with rheumatoid arthritis (RA) and 25 healthy persons is studied. In peripheral blood, the number of E rosettes is similar in both groups but in patients with RA who are not on steroid therapy, there is a decreased number of the absolute value of T lymphocytes. There is a positive correlation between quantitative cellular immunity and different biologic and clinical parameters.