

FIEBRE REUMÁTICA DEL ADULTO: LA NUEVA IMITADORA

A. IGLESIAS, O. PAEZ, E. FALS BORDA, A. BLANCO, M. URINA

Se presentan 10 casos con fiebre reumática del adulto (artritis post-estreptocócica), cuyas manifestaciones clínicas se caracterizaron por artralgiar-artritis que afectaban especialmente miembros inferiores (rodillas, tobillos, caderas) de carácter aditivo y en algunos de tipo migratorio simétrico, afebriles en los casos recidivantes, que se iniciaron después de una afección amigdalina. La iniciación de la artropatía se hizo en un caso al cuarto día, y en los demás fue variable, pero en ninguno se presentó después de la tercera semana. Los pacientes respondieron al tratamiento con ácido acetilsalicílico y penicilina benzatínica en forma rápida y en el transcurso de la prevención secundaria con penicilina no se han presentado recidivas.

Queremos resaltar la diversidad de diagnósticos que se hicieron y la poca respuesta a otros esquemas terapéuticos; la imitación de otras enfermedades reumáticas hace que la artropatía post-estreptocócica sea de difícil diagnóstico.

Pensamos que este trabajo debe alertar a los médicos del país para que se tenga en cuenta el diagnóstico de fiebre reumática en el adulto.

INTRODUCCION

La fiebre reumática (FR) que ocurre como consecuencia de una infección faríngea debida

al estreptococo 8 hemolítico del grupo A y que puede comprometer el corazón, las articulaciones y el sistema nervioso central, se considera como el prototipo de las artritis reactivas. De todas las enfermedades reumáticas, sólo en la FR se ha identificado el antígeno desencadenante aunque el fenómeno inmunológico que ocasiona los diferentes síndromes clínicos, tampoco se ha precisado.

Tradicionalmente, el diagnóstico se ha hecho utilizando los criterios de Jones-Stollerman (1, 2), pero pensamos que los criterios clínicos en las enfermedades reumáticas deben ser analizados a través del tiempo, con base en estudios longitudinales y no verticales, debido a la variabilidad del cuadro que presentan y a las frecuentes modificaciones de su expresión clínica.

En estos últimos 15 años de investigación médica, son escasos los estudios inmunológicos y clínicos sobre fiebre reumática y los pocos realizados han sido practicados en niños. Sólo hasta 1978, McDonald y Weissman (3) estudiaron seis pacientes adultos con algunas características de la FR descrita en niños, pero que diferían en cuanto al inicio del compromiso articular, pues éste era súbito, aditivo, eventualmente simétrico y afectaba en especial a las grandes articulaciones de los miembros inferiores (rodillas, tobillos, caderas). Por esas características clínicas, ambos investigadores la denominaron "artritis post-estreptocócica".

Además de corroborar lo anterior, queremos en este trabajo describir la historia natural de la enfermedad tal como la observamos hoy día, cuyas características clínicas difieren en algunos criterios de los de McDonald y Weissman (5).

Dr. Antonio Iglesias: Profesor de Medicina Interna, UniNorte, Barranquilla; Dr. Oscar Páez: Profesor de Medicina Interna, UniNorte, Barranquilla; Dr. Enrique Fals Borda: Director del Grupo Barranquilla, Codirector del Laboratorio Rey Matiz - Fals Borda, Barranquilla; Dr. Arcelio Blanco: Profesor de Medicina Interna, UniNorte, Barranquilla; Dr. Manuel Urina Daza: Profesor de Medicina Interna, UniLibre, Barranquilla.

Solicitud de separatas al Dr. Iglesias.

MATERIAL Y METODOS

Estudiamos prospectivamente diez pacientes entre el 20 de mayo de 1983 y el 31 de enero de 1984, practicándoles un examen clínico y análisis de laboratorio bimensualmente. Todos los pacientes tuvieron antecedentes de infección amigdaliana a repetición y en siete en que se practicó cultivo, este fue positivo para estreptococo β -hemolítico del grupo A. Las determinaciones de antiestreptolisinas (ASTO), se realizaron por el micrométodo de Todd y se estandarizaron sobre un muestreo de 3000 controles, cuyos valores normales se estimaron en menos de 333 U. Para la proteína C reactiva se utilizaron dos métodos: 1) prueba de aglutinación de partículas de látex y 2) prueba cuantitativa por nefelometría utilizando estándar de concentración conocida. Se estudiaron 500 sujetos dando un valor normal menor de 0.4 mg%. En los pacientes estudiados por nefelometría la determinación por aglutinación de partículas había sido positiva (4). Para la prueba de estreptozima que es una reacción rápida de aglutinación, se utilizaron glóbulos rojos de carnero sensibilizados con antígenos extracelulares del estreptococo (reactivos de laboratorios Wampole), empleando suero o plasma; se estudiaron 3000 sujetos y el valor normal fue menor de 300 U/ml o 1/300 de dilución (5). Para la determinación de la sedimentación globular utilizamos la sedimentación "Z" coulter, que evita la corrección por la anemia del paciente y cuyos rangos patológicos se consideraron por encima del 54% (6).

En todos los pacientes se investigaron el factor reumatoideo (prueba de látex) y los anticuerpos antinucleares, utilizando sustrato de ratón. A ocho pacientes se les practicaron radiografías (3 de tobillos, 3 de rodillas y 2 de manos).

Los criterios utilizados para el diagnóstico fueron los de Jones con las modificaciones de Stollerman. De acuerdo con el protocolo establecido, se descartaron otras posibilidades diagnósticas tales como artritis reumatoidea, lupus eritematoso generalizado, espondiloartrópata seronegativa (espondilitis anquilopoyética, síndrome de Reiter), o artrópata asociada al virus de la hepatitis B, al *mycoplasma*

pneumoniae o a rubeola y por último se tuvo en cuenta la posibilidad de condromalacia de la rótula o del síndrome de la plica sintomática.

Una vez descartadas estas posibilidades de acuerdo con criterios clínicos de la American Rheumatism Association (A.R.A.) y de gabinete, procedimos al tratamiento a base de penicilina benzatínica inicialmente cada 15 días por 2 meses y luego mensualmente, asociándola con ácido acetilsalicílico (2 a 3 g diarios).

RESULTADOS

En las Tablas 1 y 2 se resumen los principales hallazgos clínicos y de laboratorio. Siete pacientes eran de raza mestiza y tres de raza blanca; procedían de diferentes poblaciones del Caribe (Santa Marta, Ciénaga, Valledupar y Barranquilla). Cuatro pacientes consultaron por artritis especialmente en tobillos y rodillas, de carácter simétrico y aditivo; en dos casos ésta fue migratoria. El inicio de la artritis en un caso fue monoarticular y en los tres restantes poliarticular, simétrica. La artralgia fue el síntoma predominante y las articulaciones más afectadas fueron las rodillas, las muñecas y la segunda y tercera metacarpofalángicas; siguiendo en frecuencia los codos y las caderas. En dos pacientes hubo compromiso de la columna cervical y en otros dos la talalgia fue importante. No encontramos ningún compromiso extrarticular (carditis, eritema marginado, nódulos subcutáneos o corea).

Los casos 2, 3, 5, 8 y 9, cuyas manifestaciones articulares se caracterizaron por períodos de exacerbación y remisión, generalmente se quejaron de odinofagia y faringitis; estos pacientes se encontraron afebriles, a diferencia de los casos 1, 4 y 10 que tuvieron fiebre de 39°C concomitante con las manifestaciones articulares; en este subgrupo de pacientes las amígdalas eran pultáceas. La artritis se inició al cuarto día de la infección estreptocócica en un caso; en dos, al séptimo día, en dos al catorceavo día y en el resto de pacientes entre los 18 y 21 días; dos de nuestros pacientes tuvieron rigidez matinal menor de 15 minutos. Dos casos presentaron tenosinovitis, incapacitante en uno de ellos. Todos los pacientes

Tabla 1. Principales características clínicas y hallazgos paraclínicos.

Pacientes	Edad	Sexo	Evolución de las artralgiás artritis	Manifestaciones extra articulares	P.C.R.	ASTO – Test de estreptozima
1. P.L.	23	M	12 meses	No	+	6000 – 1/400
2. G.R.	38	F	60 meses	No	+	4000 – 1/333
3. G. de R.	33	F	66 meses	No	–	400 – 1/400
4. A.C.	22	F	10 meses	No	+	1200 – 1/500
5. J.R.	21	M	70 meses	No	+	800 – 1/400
6. J.T.	21	M	13 meses	No	–	400 – 1/333
7. G.S.	23	F	24 meses	No	+	500 – 1/700
8. L. de S.	30	F	84 meses	No	+	1200 – 1/500
9. S.S.	19	F	48 meses	No	+	1200 – 1/500
10. J.T.	16	F	6 meses	No	+	500 – 1/500

Tabla 2. Principales manifestaciones articulares.

Pacientes	Compromiso articular*						Tenosinovitis
	Miembros superiores			Miembros inferiores			
	Hombros D-I,	Codos D-I,	Manos D-I,	Caderas D-I,	Rodillas D-I,	Tobillos D-I,	
1. P.L.		++	++	++	+++	+++	No
2. G.R.		+	++	++	+++ ++	+++	No
3. G. de R.			++	++	++	+++ ++	Sí, talalgia
4. A.C.†			++	+	++	++	No
5. J.R.	+		+		++	+++ ++	Sí, talalgia
6. J.T.		++	++		++	++	No
7. G.S.†		++	++		++		No
8. L. de S.	++	++	++		++		No
9. S.S.			++	+	++	++	No
10. J.T.	+	+	+	++	++	++	No

* Artralgiás = +

Artritis = ++

† Los casos 4 y 7 tuvieron dolor a nivel de columna cervical.

respondieron adecuadamente al ácido acetil-salicílico.

Los títulos de ASTO y la prueba de estreptozima se encontraron normales al segundo mes de tratamiento, excepto en los casos 4, 8 y 9 cuyos títulos de ASTO descendieron a 500 U y solo al cuarto mes se normalizaron.

DISCUSION

A raíz del descubrimiento de Shick en 1907, quien demostró la relación causal del estreptococo con la FR y posteriormente la clasificación serológica que hizo Lancefield en 1962 de los diferentes grupos de estreptococos patógenos y no patógenos relacionando el

serotipo M del antígeno con la producción de enfermedad (7) se ha multiplicado el número de informes sobre FR pero aun así, no existe un síntoma, signo o prueba de laboratorio que sea característico. Son necesarios los criterios tanto clínicos como de laboratorio para establecer el diagnóstico (Tabla 3). Existen eviden-

Tabla 3. Criterios para diagnóstico de fiebre reumática (según Jones y Stollerman).

Criterios mayores	Criterios menores
Carditis	Fiebre
Corea	Enfermedad reumática previa o cardiopatía reumática inactiva
Eritema marginado	Artralgia
Nódulos subcutáneos	Infección previa con estreptococo
Poliartritis	Cultivo de garganta positivo para el estreptococo
	Intervalo PR prolongado
	v.s.g. o velocidad "Z" aumentadas
	Proteína C reactiva positiva
	Prueba de estreptozima positiva
	ASTO elevado

cias clínicas, epidemiológicas, inmunológicas y profilácticas de que el estreptococo es el agente causal de la fiebre reumática, aunque nunca se ha podido aislar el germen de una articulación, del sistema nervioso central, del corazón o de la piel.

La FR continúa siendo un problema de salud en segmentos grandes de población de Suramérica, Asia y África. De acuerdo con los estudios de Land y Bisno (8), la incidencia de FR en Memphis - Shelby County, Tennessee, en 1981 fue de 0.64 casos por 100.000 habitantes, cifra bastante baja comparada con la que se ha observado en otras poblaciones urbanas de E.U.A. donde la prevalencia de niños con carditis reumática es del 22 al 33/1000, denotando cierta diferencia entre las poblaciones estudiadas (9).

Las infecciones por estreptococo beta hemolítico no guardan una distribución uniforme desde el punto de vista racial, geográfico, inmunológico o estacional; por ello, a pesar de

los esfuerzos realizados por la O.M.S. desde 1973, para unificar la normalidad de los métodos de laboratorio y serológicos, los resultados clínicos, bacteriológicos, serológicos e inmunogenéticos son variables.

Quizás la alta prevalencia e incidencia de la FR en las poblaciones del Tercer Mundo sea debida a la virulencia del germen. Si esto fuere cierto, una medida importante para conocerla sería tipificar las cepas de estreptococos recolectados en casos de amigdalitis o de otras localizaciones (Tabla 4), Además de la virulen-

Tabla 4. Enfermedades causadas por el estreptococo β Hemolítico.

A. Infecciones cutáneas	Piodermitis, erisipela
B. Enfermedad del suero inducida por antígenos estreptocócicos	
C. Amigdaliana	Amigdalitis, absceso amigdaliano o escarlatina
D. Pulmonar	Neumonía
E. Hueso	Osteomielitis hematógena
F. Reacción de hipersensibilidad celular, eritema nodoso	
G. Renal	Glomerulonefritis
H. Fiebre reumática	a) FR aguda en niños y adultos b) Artritis post-estreptocócica en niños y adultos c) Poliartritis crónica recurrente o enfermedad de Jaccoud

cia del germen se ha podido demostrar que existe una predisposición genética especial en los pacientes que, al sufrir una infección estreptocócica, terminan con FR. Los estudios de antígenos de histocompatibilidad (HLA) han sido controvertidos de acuerdo con los diferentes grupos de poblaciones estudiadas. No se ha podido documentar en una forma sólida un haplotipo específico para identificar una diátesis reumática. Pensamos que uno de los avances importantes en la inmunogenética de la FR es el informe de Patarroyo y col. (11) sobre la presencia del antígeno la 883 en los pacientes con FR estudiados en Bogotá y Nueva York. Este antígeno podría determinar

un gene de respuesta inmune y haría que dichos sujetos tuvieran un riesgo relativo 12.9% mayor de desarrollar la enfermedad. Los otros estudios practicados son controvertidos pues en algunas poblaciones se encuentra disminución del HLA A3, A10, B5 y en otras incremento del B17, BW12 y BW35, lo que demuestra la gran variabilidad de las poblaciones estudiadas y ha hecho difícil la asociación con un haplotipo definido (12, 13). Otros estudios demuestran que los linfocitos que portan el HLA A5 tienen un incremento en la respuesta a los antígenos estreptocócicos "in-vitro" (14) y en un grupo de pacientes B5 positivos se han podido detectar complejos inmunes circulantes durante la fase aguda de la enfermedad. Persellin y col. (15) pudieron demostrar IgG, IgM y complemento a nivel del pericardio y de los vasos sanguíneos en un paciente de 23 años que consultó por un cuadro de FR aguda y pericarditis, lo que sugiere un mecanismo inmunológico; aun cuando se han escrito varios informes, en los cuales se ha podido demostrar alteraciones de la función inmune celular, estos no son concluyentes en el sentido de que exista una disminución de la función supresora o cooperadora (16-18). La hiperactividad de la respuesta humoral que se ha sustentado en algunos casos de FR aguda, se ha tratado de relacionar a un secuestro de la subpoblación T cooperadora (OKT4) en los sitios de inflamación durante el proceso agudo (16); las otras alteraciones de tipo humoral, tales como la presencia de auto-anticuerpos contra el tejido miocárdico, se han venido investigando desde 1945, a partir de los estudios realizados por Calveti (19) quien pudo demostrar que en el 75% de los sueros de pacientes con FR, hay reacción contra extractos del tejido miocárdico. Posteriormente se han podido evidenciar auto-anticuerpos anti-miocárdicos de las clases IgG o IgM para varios antígenos específicos del miocardio, hasta en un 80% de los pacientes con FR aguda (20,21).

De los hechos mencionados anteriormente podemos concluir que la diversidad antigénica de la membrana del estreptococo induce un trastorno a nivel de la inmunorregulación en un huésped genéticamente susceptible, lo cual,

aunado con las condiciones socioeconómicas y con la virulencia del germen, haría que la expresión clínica de la enfermedad pueda variar de acuerdo a las poblaciones estudiadas, y ello es la causa de que observemos diferencias en muchos de los hallazgos clínicos. Las manifestaciones clínicas de nuestros pacientes coinciden con algunas de las observaciones hechas inicialmente por Barnert y Persellin (22) y posteriormente por McDonald y Weisman (13), en lo que se refiere a las manifestaciones articulares (artralgias, artritis) a nivel de miembros inferiores (rodillas, tobillos, caderas) y en los miembros superiores (muñecas, codos) pero diferimos un poco en lo referente al tiempo de inicio de las artritis y artralgias, debido a que observamos un caso en el cual el compromiso articular se inició al cuarto día de la infección estreptocócica, mientras en el resto de los nueve casos el inicio de la manifestación articular fue variable. Las artralgias y artritis no son siempre migratorias, e inclusive en la mayoría de nuestros pacientes el compromiso articular fue aditivo, prolongándose entre 6 y 14 días. Aunque apreciamos el carácter migratorio en los casos que se iniciaron en forma aguda esto no fue lo usual en las recidivas. Queremos también resaltar el inicio monoarticular a nivel del tobillo y el compromiso a nivel de columna cervical en dos casos respectivamente; las tenosinovitis y talalgias, en los dos pacientes comprometidos, se presentaron al inicio de la enfermedad y en un caso fueron incapacitantes, llevándonos a pensar en una espondiloartropatía seronegativa por lo cual ambos recibieron indometacina durante cierto tiempo con poca mejoría de su cuadro clínico. A pesar de la evolución de la artropatía, ningún paciente tuvo secuelas. En cuanto a la fiebre, esta llegó a 39° C en 3 casos, siendo sólo de tipo continuo y acompañándose en ocasiones de escalofrío; los pacientes que consultaron por recidiva de su cuadro articular asociado a odinofagia estaban afebriles.

Nos llamó la atención la diversidad de los diagnósticos establecidos inicialmente. De ahí el interés en informar estos primeros diez casos, ya que la FR del adulto (artritis postestreptocócica) puede simular otras enfermedada-

des reumáticas. Por afectar las grandes articulaciones de los miembros inferiores como rodillas, tobillos y caderas, asociándose o no a talalgias y a tenosinovitis, se puede confundir con una espondiloartropatía seronegativa; por el compromiso simétrico de las articulaciones, la rigidez matinal y la afección de columna cervical, en algunos casos se planteó la posibilidad de artritis reumatoide o lupus eritematoso; también puede simular algunas enfermedades infecciosas bacterianas como artritis gonocócica o bien virales, como la rubéola o la artropatía provocada por *mycoplasma pneumoniae* que puede ser migratoria o simétrica (23).

Respecto al tratamiento, la respuesta a la aspirina (2 ó 3 g al día) fue rápida, pues prácticamente al tercer día de tratamiento ya estaban los pacientes casi asintomáticos. No podemos sacar conclusiones en cuanto a la prevención secundaria con la administración de penicilina benzatínica por el poco tiempo que llevamos observando los casos, aunque hasta ahora no hemos encontrado recidiva.

Es posible que en el futuro el tratamiento se modifique utilizando para ello anticuerpos monoclonales o anti-idiotipos contra serotipos antigénicos específicos de la membrana celular del estreptococo (24-26).

Pensamos que la denominación de artritis post-estreptocócica es correcta por cuanto, en este subgrupo de pacientes, la manifestación importante es la artropatía, aunque si queremos ceñirnos a los criterios establecidos por Jones y Stollerman, estos casos podrían catalogarse como fiebre reumática ya que reúnen un criterio mayor asociado casi siempre a dos o más criterios menores. Finalmente, queremos resaltar que las diferencias clínicas observadas en este subgrupo de pacientes con FR pueden estar relacionadas con la susceptibilidad genética de la población que estudiamos y la virulencia del germen, aunque también hallamos muchas características clínicas similares a las de los pacientes estudiados por MacDonald y Weisman (3) posiblemente por el origen mexicano de aquellos.

SUMMARY

Ten cases of adult rheumatic fever are reported. They presented with additive, in some

instances migratory polyarthritis of lower extremities within three weeks following an episode of sore throat. The most commonly involved joints were hips, knees and ankles. Fever was not a feature in patients with recurrent disease. Cardiac manifestations, erythema marginatum, subcutaneous nodules and chorea were not seen. All ten cases were successfully treated with salicylate and benzathine penicillin. Prevention of recurrence with penicillin was also successful.

The authors emphasize the diverse clinical diagnosis that were considered, before the correct diagnosis was made, because of the similarity of rheumatic fever of the adult with other rheumatic diseases. Rheumatic fever should be included in the differential diagnosis of arthritis of the adult.

AGRADECIMIENTOS

A los médicos de la Clínica de Fracturas, Dr. Oscar Saumeth, Dr. Modesto Martínez, Dr. Orlando Ardila, Dr. Armando Martínez y al Dr. Pablo Hernández, por su valiosa contribución en el estudio de estos pacientes. A los laboratorios Rey Matiz-Fals Borda de Barranquilla y a la Dra. Martha de Páez por la estandarización de las pruebas utilizadas y la colaboración con los pacientes, A los Dres. Rafael Bermúdez, Juan Isaac y Pérez Starusta por la orientación y la contribución con algunos pacientes. Al Dr. Alvaro Salas por la orientación otorrinolaringológica. A la señora Gloria Nieves de Pinedo por la transcripción mecanográfica del trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- JONES TD. Criteria in the diagnosis of rheumatic fever. JAMA 1944; 126: 481.
- 2.- Committee Report of the American Heart Association. Jones Criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. Circulation 1965; 32: 664-668.
- 3.- McDONALD EC, WEISMAN MH. Articular manifestations of rheumatic fever in adults. Ann Intern Med 1978; 89: 917-920.
- 4.- BISNO AL, STOLLERMAN GH. Estreptococcal antibodies in the diagnosis of rheumatic fever. En: COHEN AS, ed. Laboratory diagnostic procedures in the rheumatic diseases. Segunda ed. Boston: Little, Brown & Company, 1974: 68-76.
- 5.- BISNO AL, OFEK I. Serologic diagnosis of streptococcal infection. Comparison of a rapid hemagglutination technique with conventional antibody tests. Am J Dis Child 1974; 127: 676-681.
- 6.- Editorial: E.S.R. or Z.S.R. Lancet 1976; 1: 1394.
- 7.- PERSSON B. The natural history of rheumatic fever and rheumatic heart in Malmo. Acta Med Scand 1982; Suppl 666: 1-172.
- 8.- LAND MA, BISNO AL. Acute rheumatic fever. A vanishing disease in suburbie. JAMA 1983; 249: 895-903.
- 9.- BISNO AL. Worldwide control of rheumatic fever. Ann Int Med 1979; 91: 918-919.
- 10.- STRASSERT J, RATTO J. La lucha contra la fiebre reumática y la cardiopatía reumática crónica. Crónica

- de la O.M.S. 1973; 27: 53-59.
- 11.- PATARROYO ME, WINCHESTER RJ, VEJARANO A, CHALEM F, et al. Association of a B-cell alloantigen with susceptibility to rheumatic fever. *Nature* 1979; 278: 173-174.
 - 12.- MURRAY GC, MONTIEL MM, PERSELLIN RH. A study of HLA antigens in adults with acute rheumatic fever. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 652-656.
 - 13.- TARANTA A, TOROSDAG S, METRAKOS JD, et al. Rheumatic fever in monozygotic and dizygotic twins (Abstract). *Circulation* 1959; 20: 778.
 - 14.- GREENBERG LJ, GRAY ED, YUNIS EJ. Association of HLA A5 and immune responsiveness in vitro to streptococcal antigens. *J Exp Med* 1975; 141: 935-943.
 - 15.- WILLIAMS Jr. RC, RAIZADA V, PRAKASH K, et al. Changes in T lymphocyte subsets during acute rheumatic fever. *J Clin Immunol* 1982; 2: 166-172.
 - 17.- YANG LC, SOPREY PR, WITTNER MK, FOX EN. Streptococcal induced cell - mediated immune destruction of cardiac myofibers in vitro. *J Exp Med* 1977; 146: 344-350.
 - 18.- WILLIAMS Jr. TC, KILPATRIC KA, KASSABY M, et al. Lymphocytes binding C-reactive protein during acute rheumatic fever. *J Clin Invest* 1978; 61: 1384-1393.
 - 19.- CALVETI PA. Autoantibodies in rheumatic fever. *Proc Soc Exp Biol Med* 1945; 60: 379-381.
 - 20.- ZABRISKIE JB, HSUCK SEEGAL BC. Heart reactive antibody associated with rheumatic fever: characterization and diagnostic significance. *Clin Exp Immunol* 1970; 7: 147-159.
 - 21.- VAN DE RISN I, ZABRISKI J, McCARTY M. Group A streptococcal antigens cross-reactive with myocardium: Purification of heart reactive antibody and isolation and characterization of the streptococcal antigen. *J Exp Med* 1977; 146: 579-599.
 - 22.- BARNERT AL, TERRY EE, PERSELLIN RH. Acute rheumatic fever in adults. *JAMA* 1975; 232: 925-928.
 - 23.- JONES MC. Arthritis and arthralgia in infection with mycoplasma pneumoniae. *Thorax* 1970; 25: 748-752.
 - 24.- EICHMANN K. Idiotypic identity of antibodies to streptococcal carbohydrate in inbred mice. *Eur J Immunol* 1972; 2: 301-307.
 - 25.- HASTY DL, BEACHEY EH, SIMPSON WA, et al. Hybridoma antibodies against protective and non protective antigenic determinants of a structurally defined polipeptide fragment of streptococcal M protein. *J Exp Med* 1982; 155: 1010-1018.
 - 26.- URIBE UO. Fiebre reumática. En: MOLINA J, CEBALLOS I, eds. Tercer curso de actualización en medicina interna. Medellín: Asociación Colombiana de Medicina Interna; 1983: 61-77.