

11244  
2ej  
7



**Universidad Nacional Autónoma  
de México**

**Facultad de Medicina  
División de Estudios de Postgrado  
Hospital de Especialidades del Centro  
Médico Nacional del I.M.S.S.**

**HORMONAS SEXUALES EN HOMBRES  
CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE**

**TESIS DE POSTGRADO**

**Que para obtener el título en la especialidad de  
R E U M A T O L O G I A  
presenta**

**Dr. Jesús Ernesto Santana Sahagún**



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**I.M.S.S.**

**México, D. F.**

**1989**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# INDICE

	PAGINA
1) INTRODUCCION .....	1
2) HISTORIA DE ESPONDILITIS ANQUILOSANTE .....	3
3) CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE.	4
4) OBJETIVO .....	5
5) POBLACION DE ESTUDIO .....	5
6) ESTUDIO REUMATOLOGICO .....	5
7) ESTUDIO ANDROLOGICO .....	7
8) METODO ESTADISTICO .....	7
9) RESULTADOS .....	7
10) DISCUSION .....	15
11) BIBLIOGRAFIA .....	17
11) TABLAS:	
1.- EVALUACION REUMATOLOGICA .....	6
2.- DATOS CLINICOS ANDROLOGICOS .....	8
3.- ANALISIS DE SEMEN .....	9
4.- NIVELES SERICOS BASALES DE HORMONAS .....	10
12) FIGURAS:	
1.-CORRELACION ENTRE TESTOSTERONA/Iga EN PACIENTES -- CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE .....	11
2.-PRUEBA DE RESERVA TESTICULAR. TESTOSTERONA.....	13
3.-PRUEBA DE RESERVA TESTICULAR .ESTRADIOL .....	14

## INTRODUCCION

La espondilitis anquilosante es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida con afección principal del esqueleto axial, incluyendo las sincondrosias no sinoviales (cartilaginosas) de los espacios intervertebrales, las articulaciones diartrodiales, representadas por las articulaciones apofisiarias, costovertebrales y las articulaciones sacroilíacas que son articulaciones mixtas que poseen a la vez rasgos de las articulaciones no sinoviales y diartrodiales. También están afectadas con frecuencia las grandes articulaciones centrales anteriores del cuerpo, incluyendo las articulaciones manubriosternales cartilaginosas y de la sínfisis púbica, así como las articulaciones esternoclaviculares sinoviales, pero en parte cartilaginosas. La inflamación de las articulaciones periféricas, si bien menos frecuente, no es rara. En particular al parecer están afectadas con frecuencia las articulaciones sinoviales proximales, especialmente las caderas, los hombros y las rodillas (1). -- Produce entesopatía (inflamación en los lugares de entesis o inserción de ligamentos en los huesos), (2). Fuera del esqueleto, los focos de inflamación pueden producir iritis aguda no granulomatosa (3-6), insuficiencia aórtica y trastornos de conducción A-V (7-9), enfermedad pulmonar fibrocavitaria apical bilateral (10,11), enfermedad neurológica con síndrome de cauda equina (12), enfermedad intestinal inflamatoria (13), e inflamación del sistema genitourinario (14). En años recientes se ha descrito una firme asociación entre espondilitis anquilosante y el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27, misma que se ha confirmado en diferentes grupos étnicos (15,16).

La espondilitis anquilosante es más frecuente en el hombre 3:1 a 10:1 según diferentes autores (16-18). Al parecer la prevalencia de sacroilítis en hombres y mujeres y diferente en espondilitis anquilosante, sugiere la participación de un efecto sexual en el desarrollo y la expresión de la espondilitis anquilosante. La expresión clínica y radiológica de la espondilitis anquilosante difiere entre sexos, los hombres presentan participación dorsal y lumbar -- más grave, mientras que las mujeres tienen participación cervical aislada y artritis periférica. El efecto sexual puede ser importante en la agregación -- familiar de la espondilitis anquilosante (19).

Se ha demostrado la capacidad de las hormonas sexuales para modular la respuesta inmune y su participación en la patogénesis de algunas enfermedades reumáticas (20-32).

Hay pocos estudios detallados acerca de las lesiones tempranas de la espondilitis anquilosante, antes de que las zonas dañadas se incrusten en el tejido cicatrizal osificado. No obstante, en casi todos los órganos y tejidos agredidos el cambio celular inicial parece ser una infiltración de linfocitos y macrófagos, que tal vez sugieren una lesión inflamatoria inmunomediada. Se han detectado anomalías del sistema inmune en pacientes con espondilitis anquilosante como: aumento en la movilidad de leucocitos polimorfonucleares, incremento en la producción de IgA, IgG, IgM; número mayor de linfocitos inmaduros circulantes; complejos inmunes circulantes, respuesta disminuida de linfocitos a fitohemaglutinina; linfopenia de células T asociada a uveítis; mayor actividad de células asesinas naturales e incremento en los niveles séricos de receptor de interleucina-2. (33-35).

En espondilitis anquilosante la gran prevalencia en sexo masculino y la presencia de anomalías inmunes sugieren participación de las hormonas sexuales en la patogenia de la enfermedad.

### HISTORIA DE ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

El término espondilitis anquilosante se deriva del griego spóndilos, vértebra, y anquilos, encorvado. También ha sido designado con los nombres de enfermedad de Bechterew, enfermedad de Marie-Strümpell y más recientemente, de espondilitis reumatoide. Este último nombre era inapropiado ya que la espondilitis anquilosante puede distinguirse de la enfermedad reumatoide tanto en sus aspectos clínicos como en los no clínicos.

Esta artropatía inflamatoria, con su predilección peculiar por las articulaciones cartilaginosas del esqueleto axial, pudo ser seguida hasta 3000 a.C. Se han descrito cambios patológicos compatibles con la enfermedad en cocodrilos, monos y caballos prehistóricos, así como en esqueletos que pertenecen a la tercera dinastía egipcia (2980-2900 a.C.). En estos especímenes los signos reveladores de osificación en los ligamentos y la fusión ósea de la columna indican la probable preexistencia de la espondilitis anquilosante. Un estudio patológico clásico llevado a cabo en 1695 por Bernard Connor sugirió el concepto de un paciente inmóvil y rígido. A fines del siglo XIX se dispuso de descripciones patoclínicas más detalladas de la enfermedad, incluyendo el primer estudio radiográfico realizado por Valenti en 1899. Las descripciones modernas de la enfermedad como un síndrome clínico con sus secuelas radiográficas y patológicas se acreditan a Krebs, Buckley, Scott y Forestier, quienes presentaron datos bien definidos durante la década de 1930.

El surgimiento reciente del interés por la patogénesis de la espondilitis anquilosante ha vuelto a enfocar nuestra atención en el proceso patológico responsable de la lesión común del estadio terminal en esta enfermedad. Aunque dificultados por una escasez de material patológico obtenido de pacientes con enfermedad temprana, se han realizado algunos estudios reveladores del proceso inflamatorio. Una recolección de estos datos combinada con una apreciación aguda de la patorradiografía ha acrecentado nuestro conocimiento de la historia natural y la evolución de la espondilitis anquilosante. Además, la disponibilidad de un marcador genético para la susceptibilidad a la espondilitis anquilosante ya ha arrojado dudas sobre las cifras más antiguas de frecuencia e incidencia de esta enfermedad. Los elementos de juicio actuales sugieren que la espondilitis anquilosante (EA) es común y existe frecuentemente en forma subclínica.

**CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE**

**ROMA 1961**

- 1) Dolor lumbar y entumecimiento durante más de 3 meses no aliviados por el -- reposo.
- 2) Dolor y entumecimiento en la región torácica.
- 3) Movimiento limitado en la columna lumbar.
- 4) Expansión torácica limitada.
- 5) Historia o evidencia de iritis o sus secuelas.
- 6) Cambios sacroilíacos bilaterales característicos de espondilitis anquilosante.

(36).

**NUEVA YORK, 1966**

- 1) Dolor en la unión dorsolumbar o en la columna lumbar por historia o en la -- actualidad.
- 2) Limitación del movimiento de la columna lumbar en los tres planos: flexión anterior, flexión lateral y extensión.
- 3) Limitación de la expansión del torax a 2.5cm o menos, medida a nivel del -- cuarto espacio intercostal.
- 4) sacroilítis bilateral grado III-IV.

**Espondilitis anquilosante definida:**

- Hallazgos radiológicos positivos ( sacroilítis bilateral grado III-IV ) más un criterio clínico.
- Sacroilítis unilateral grado III-IV o sacroilítis grado II con limitación de movimiento lumbar en los tres planos o con dolor lumbar y limitación de -- la expansión torácica.

**Espondilitis anquilosante probable:**

- Sacroilítis bilateral grado III-IV sin criterios clínicos.

(37).

**OBJETIVO:**

Estudiar la función del eje hipotálamo-hipófisis-testículo en pacientes con espondilitis anquilosante, relación con fisiopatogenia y actividad de la enfermedad.

**MATERIAL Y METODOS****POBLACION DE ESTUDIO:**

Se estudiarán 17 pacientes consecutivos de la consulta externa del servicio de Reumatología, Hospital de especialidades, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de espondilitis anquilosante definida (criterios de Nueva York), 13 HLA-B27+ y 4 HLA-B27- con edad entre 17 y 46 años ( $29.8 \pm 9.79 \bar{x} \pm D.E.$ ) con evolución de la enfermedad ( $13.8 \pm 6.72$  --- años).

Los controles fueron 13 pacientes sanos, fértiles, pareados por edad y sexo. Los pacientes con espondilitis anquilosante tomaban antiinflamatorios no esteroideos al momento del estudio, ninguno tomaba esteroides u otros medicamentos que interfirieran en el metabolismo hormonal; se excluyeron del estudio pacientes con: obesidad (más del 15% de peso corporal ideal), función renal y/o hepática alterada.

**ESTUDIO REUMATOLOGICO:**

Se realizó con interrogatorio, exploración física, exámenes de laboratorio: biometría hemática, velocidad de sedimentación globular, inmunoglobulinas séricas.

La actividad o inactividad de la enfermedad se evaluó con la suma de los siguientes índices: dolor lumbar; número de articulaciones inflamadas, presencia de entesopatía, uveítis anterior aguda no granulomatosa por valoración oftalmológica, la velocidad de sedimentación globular se determinó por el método de Westergren considerando normal menos de 20mm/hr. (Tabla 1)

Se consideró activa la enfermedad en presencia de dolor lumbar grado 3 y 4, solo o acompañado de artritis periférica y/o uveítis; anotándose la clase funcional de acuerdo a los criterios de Steinbrocker (38).

TABLA 1

**EVALUACION REUMATOLOGICA**

- A. DOLOR LUMBAR**  
0 = sin dolor  
1 = dolor sólo durante el día  
2 = dolor matutino  
3 = dolor continuo NO invalidante  
4 = dolor continuo invalidante
- B. NUMERO DE ARTICULACIONES INFLAMADAS**
- C. ENTESOPATIA**
- D. UVEITIS ANTERIOR**
- E. CLASE FUNCIONAL I-IV**
- F. VSG**

**ESTUDIO ANDROLOGICO:**

Se realizó interrogatorio, exploración física, determinación de hormonas en suero por medio de estuches comerciales de hormona Luteinizante (LH), Foliculo Estimulante (FSH), Prolactina (PRL) se utilizaron Diagnostic Products Corporation (Radioinmunoensayo) por doble anticuerpo; Estradiol ( $E_2$ ) International CIS por doble anticuerpo y Testosterona (T) Diagnostic Products Corporation en fase sólida; prueba de reserva testicular por medio de la administración -- intramuscular de 5000 Unidades de Gonadotropina Coriónica Humana (hCG) gonadotropyl -C- Roussel S.A.

Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo fueron los siguientes respectivamente: FSH 3.1% y 7.7%; LH 7.0% y 7.9%; PRL 4.4% y 8.6%; T 6.0% y 10.4%;  $E_2$  5.0% y 8.5%.

En la prueba de reserva testicular calculando la respuesta como porcentaje (pico/basal x 100) corrige la dependencia del pico de Testosterona sobre la basal (39).

**METODO ESTADISTICO:**

Se utilizó t de Student para comparar los niveles séricos basales de hormonas en pacientes con espondilitis anquilosante y controles; coeficiente de correlación de Pearson para inmunoglobulinas y hormonas;  $\chi^2$  para los incrementos porcentuales en la prueba de reserva testicular.

**RESULTADOS**

**ESTUDIO REUMATOLOGICO:** 6 pacientes se encontraron activos y 11 inactivos de EA.

**ANTECEDENTES ANDROLOGICOS:** (Tabla 2)

**ANALISIS DE SEMEN:** Los resultados se muestran en la tabla 3. Los valores se -- encontrarán todos dentro de límites normales de acuerdo a índices establecidos por la Organización Mundial de la Salud.

TABLA 2

**RESULTADOS**  
**DATOS CLINICOS ANDROLOGICOS**

1. Descenso testicular al nacimiento	17
2. Inicio de pubertad	$\bar{x}$ 11.1 $\pm$ 1.8 a
3. Fertilidad comprobada	8
4. Fertilidad no comprobada	8
5. Esterilidad primaria	1
6. Disfunción sexual	1
7. Volumen testicular	$\bar{x}$ 43.6 $\pm$ 3.6 ml.
8. Varicocele izquierdo	2

TABLA 3

**RESULTADOS  
ANALISIS DEL SEMEN**

VARIABLE	$\bar{x} \pm DE$	V.N. <sup>*</sup>
Volumen	2.57 $\pm$ 1.36	1.5 - 6 ml.
pH	7.9 $\pm$ 0.31	7.2 - 8.5
Concentración de espermatozoides (por ml)	147 $\pm$ 81 $\times 10^6$	20 - 250 $\times 10^6$
Movilidad (%)	76 $\pm$ 10	> 60
Traslación rápida (%)	44.9 $\pm$ 15.42	> 30
Viabilidad (%)	70 $\pm$ 13.9	> 60
Morfología normal (%)	74.6 $\pm$ 9.39	> 50

\* O.M.S. 1980

TABLA 4

<b>RESULTADOS</b>			
<b>NIVELES SERICOS BASALES DE HORMONAS</b>			
	<b>EA</b>	<b>CONTROL</b>	<b>p*</b>
<b>FSH</b>	<b>6.02 ± 2.4</b>	<b>6.50 ± 2.4</b>	<b>NS</b>
<b>LH</b>	<b>7.00 ± 3.3</b>	<b>3.90 ± 1.72</b>	<b>&lt; 0.05</b>
<b>PRL</b>	<b>8.70 ± 3.05</b>	<b>6.49 ± 4.4</b>	<b>NS</b>
<b>T</b>	<b>9.40 ± 2.70</b>	<b>7.38 ± 1.2</b>	<b>NS</b>
<b>E<sub>2</sub></b>	<b>22.10 ± 13.7</b>	<b>22.5 ± 8.6</b>	<b>NS</b>

\* t de Student

**NIVELES SERICOS BASALES DE HORMONAS:**

No hubo diferencia significativa entre los niveles séricos basales de hormonas FSH, PRL, T, E<sub>2</sub>, entre los pacientes con espondilitis anquilosante y controles, tampoco se encontró correlación de estas hormonas con actividad de la enfermedad. Se observó una disminución del índice E<sub>2</sub>/T (2.35 EA Vs 3.04 controles) y hubo correlación positiva entre los niveles séricos de IgA y T (r=0.77 con p menor de 0.01) Figura 1.

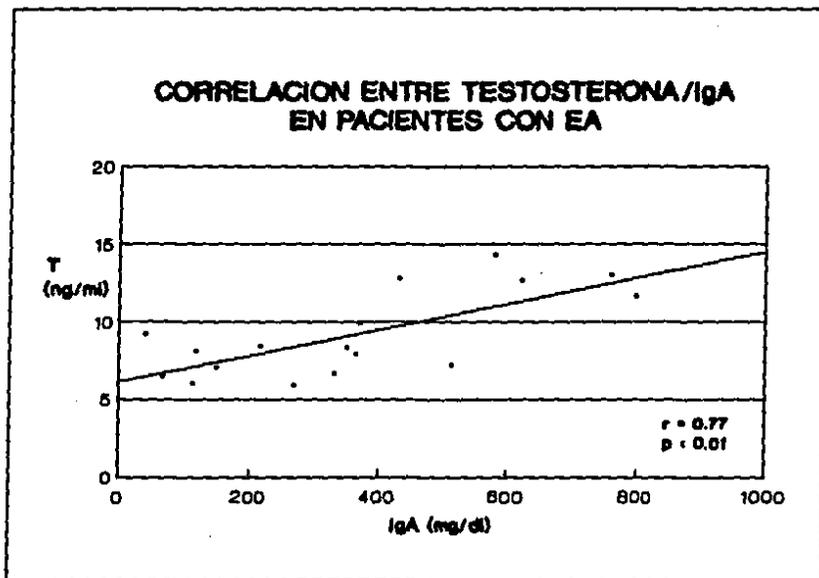


FIGURA 1.

**PRUEBA DE RESERVA TESTICULAR:**

La prueba de reserva testicular fué atípica en pacientes con espondilitis - anquilosante activa e inactiva, observandose una respuesta disminuida de Testosterona tanto a las 72 como a las 96 horas y una hiperrespuesta de Estradiol a las 72 y 96 horas.

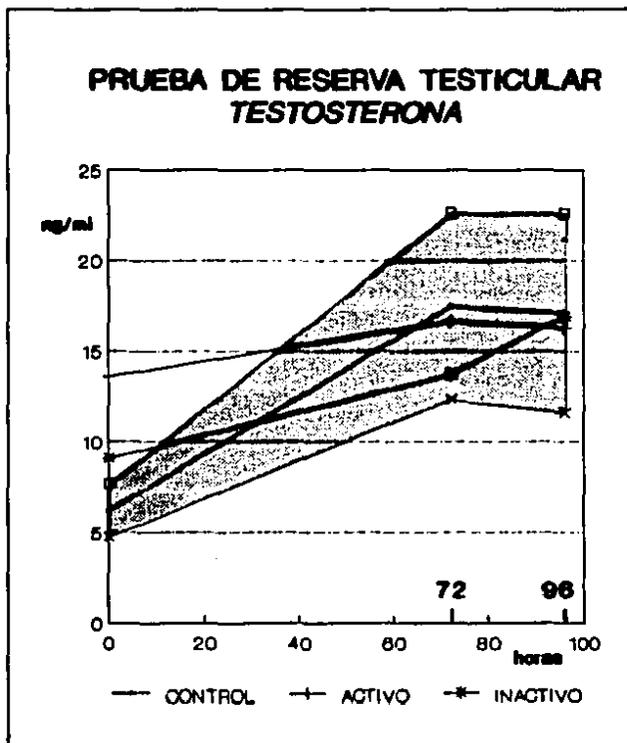
**TESTOSTERONA: ( Figura 2 )**

	Activo	Inactivo	Control
72 Hrs	121%	151%	282%
96 Hrs	119%	186%	276%
Activo Vs Inactivo	p menor de 0.001		72 y 96 Hrs
Activo Vs controles	p menor de 0.001		72 y 96 Hrs
Inactivo Vs controles	p menor de 0.001		72 y 96 Hrs

**ESTRADIOL: ( Figura 3 )**

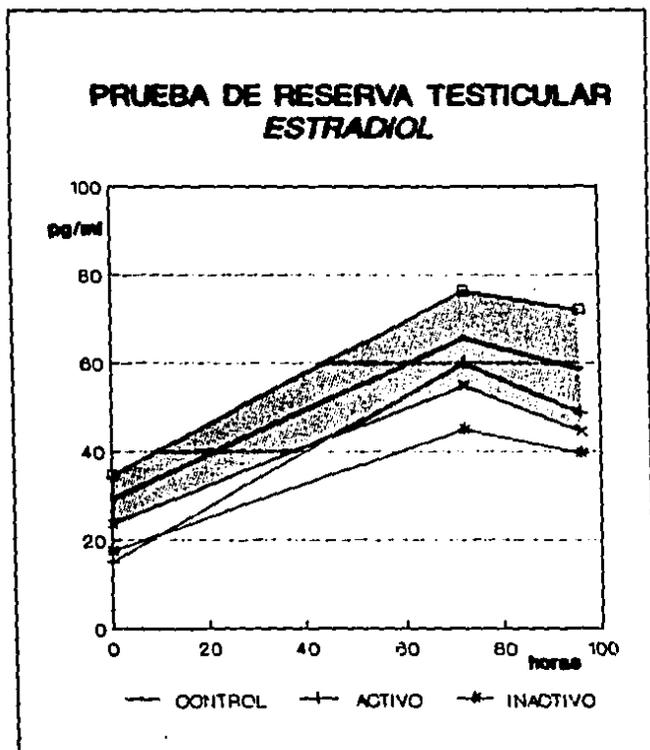
	Activo	Inactivo	Control
72 Hrs	392%	257.1%	225.6%
96 Hrs	325%	226.5%	201%
Activo Vs Inactivo	p menor de 0.001		72 y 96 Hrs
Activo Vs controles	p menor de 0.001		72 y 96 Hrs
Inactivo Vs controles	p menor de 0.001		72 y 96 Hrs

FIGURA 2



El area sombrada representa los controles ( $\bar{x} \pm D.E.$ )

FIGURA 3



El area sombreada representa los controles ( $\bar{x} \pm D.E.$ )

## D I S C U S I O N

La espondilitis anquilosante es más frecuente en el hombre (16-18), con -- expresión clínica y radiológica más grave que en la mujer, esto sugiere que -- las hormonas sexuales participan en la patogenia de la enfermedad (40-42).

Cuatro áreas de investigación han aportado evidencia que apoya el que los -- esteroides gonadales tienen un papel importante en la función inmune. Estos -- incluyen: 1) la presencia de un dimorfismo sexual en la respuesta inmune; 2) -- observación de que la gonadectomía y/o la sustitución de hormonas sexuales -- alteran la respuesta inmune; 3) las alteraciones inmunes durante el embarazo; y 4) en estudios recientes se ha demostrado que los órganos responsables de la respuesta inmune poseen receptores para las hormonas sexuales (21).

En nuestro estudio no observamos diferencia significativa en los niveles -- basales de FSH, PRL, T,  $E_2$ , corroborando lo reportado previamente. A diferen-- cia de los estudios anteriores observamos niveles basales de LH significativa-- mente elevados en los pacientes con espondilitis anquilosante lo que puede --- explicar la tendencia de valores basales elevados de testosterona encontrado - también en otros estudios (40,41), sin alcanzar significado estadístico.

El análisis de semen fué normal en todos los pacientes, indicando integri-- dad del eje hipotálamo-hipófisis-testículo y respuesta normal del epitelio ger-- minal testicular en pacientes con espondilitis anquilosante.

En cuanto a la correlación de T/IgA nos sugiere una participación de los -- andrógenos en relación a la respuesta inmune en la enfermedad.

Por otra parte encontramos disminución del índice  $E_2/T$  como fué reportado - por Dougados y cols, quienes observaron aumento de  $E_1$ , del índice  $E_1/E_2$  y Del-- ta<sub>4</sub> androstendiona/T (42).

En el estudio de reserva testicular se hizo aparente una alteración en el - metabolismo T/ $E_2$  con una hiperrespuesta de Estradiol de 392% a las 72 horas y una hiporrespuesta de Testosterona a las 72 y 96 horas en los pacientes con -- espondilitis anquilosante activa, alteración que se encontró además en los --- pacientes con espondilitis anquilosante inactiva aunque en menor grado.

La respuesta normal se caracteriza por la liberación aguda de Testosterona con pico a las 2 y 4 horas, seguido de una liberación sostenida con pico a las 48-96 horas (43). Se han postulado los siguientes mecanismos en la respuesta bifásica normal: 1) que la liberación aguda resulta de la secreción de reserva de Testosterona y 2) que la fase de liberación sostenida es consecuencia de un aumento en la producción, posterior a la síntesis de enzimas esteroidogénicas (44) o bien una combinación de desensibilización de receptores y/o inhibición selectiva de enzimas esteroidogénicas con reestimulación del testículo por hCG sérica elevada (45).

Este es el primer estudio en que se realiza prueba de reserva con hCG en espondilitis anquilosante y además se relaciona con actividad de la enfermedad.

Nuestros resultados muestran que hay una adecuada respuesta de la célula de Leydig a la hCG en espondilitis anquilosante; los niveles elevados de  $E_2$  en la fase de liberación sostenida nos sugieren un incremento en la aromatización de Testosterona a Estradiol. Por éste mecanismo se puede presentar estrógenismo persistente a expensas de estrógenos biológicamente inactivos (42) que explicaría algunas de las alteraciones inmunes observadas en espondilitis anquilosante como el aumento de linfocitos inmaduros circulantes (46) por una disminución en actividad de Timosina  $B_4$  (47) y además el incremento en la síntesis de inmunoglobulinas séricas (33) por inhibición de células T supresoras (48,49).

En conclusión la espondilitis anquilosante en hombres se acompaña de intergridad del eje hipotálamo-hipófisis-testículo; no afecta la fertilidad; cursa con alteraciones en el índice  $E_2/T$  que probablemente sean secundarios a una aromatización acelerada, lo que guarda estrecha relación con la actividad de la enfermedad y puede ser un factor importante en la fisiopatogénia de la misma por un mecanismo aun no dilucidado.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bluestone R: Ankylosing Spondylitis. In Mc Carty D, eds. Arthritis and --- Allied Conditions, Lea & Febiger, 1979: 610-632.
- 2) Calin A. The Spondylarthropaties. Clinical aspects. Clin Exp Rheumatology 1987, 5/S-1:53-59.
- 3) Blumberg B, and Ragan C. The natural history of rheumatoid spondylitis. --- Medicine 1956,35,1.
- 4) Hart FD. The stiff acking back. The differential diagnosis of ankylosing - spondylitis. Lancet 1968, I,740.
- 5) Rusell AS, Lentle BC, Percy JS, et al. Scintigraphy of sacroiliac joints - in acute anterior uveitis. A study of thirty patients. Ann Int Med, 1976, 85,606.
- 6) Brewerton DA, Caffrey M, Nicholls A, et al. Acute anterior uveitis and HL- A27. Lancet, 1973, II,994.
- 7) Graham DC and Smythe HA. The carditis and aortitis of ankylosing spondyli- tis. Bull Rheum Dis. 1958, 9,171.
- 8) Bulkeley BH and Roberts WC. Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of -- eight necropsy patients. Circulation 1973, 18,1014.
- 9) La Bresh KA, Lally EV, Sharma SC, et al. Two dimensional echocardiographic detection of preclinical aortic root abnormalities in rheumatoid variant - diseases. Am J Med 1985, 78,908.
- 10) Hamilton KA. Pulmonary disease manifestations of ankylosing spondylitis. Amr Int Med 1949; 31;216.
- 11) Appplerouth D and Gottlieb NL. Pulmonary manifestations of ankylosing ---- spondylitis. A report of eight cases and review of the literature. Am J Med 1981,70,1033.
- 12) Rusell ML, Gordon DA, Ogryzlo MA, et al. The cauda equina syndrome of --- ankylosing spondylitis. Ann Int Med 1973,78,551.

- 13) Mielants H, Veys EM, Cuvelier, et al. Significance of gut inflammation in the seronegative spondyloarthropathies. Clin Exp Rheumatol 1987;(suppl 1) 5:81-87.
- 14) Bluestein HG. Anatomic and Genetic Considerations in the Pathogenesis of - Ankylosing Spondylitis. J Rheumatol 1988;(suppl 16)15:29-32
- 15) Albert E. Scholz S. Immunogenetics and rheumatic disease. Clin Exp Rheumatology 1987,5S-1:29-34.
- 16) Aherarn JM, Hochberg MC. Epidemiology and Genetics of Ankylosing Spondyl-- itis. J Rheumatol 1988; (suppl 16)15:22-28.
- 17) Carter ET, Mc Kenna CH, Brian DD, Curland LT: Epidemiology of Ankylosing - Spondylitis in Rochester Minnesota 1935-1974. Arthritis Rheum 1979,22:365.
- 18) Braunstein EM, Martel W, Moidel R: Ankylosing spondylitis in men and -- women: A Clinical and radiographic comparison. Srag Radiology 1982,144,91
- 19) Stecher RM, Hersh AH: Familial Occurrence of Ankylosing Spondylitis. Br J Phys Med 1955;18:176-183.
- 20) Ansar S, Penhale WJ, Talal N. Sex hormones, Immune Responses and Autoim-- mune Diseases. Mechanism of Sex Hormones Action. Am J Pathol 1985,121: --- 531-555.
- 21) Grossman CJ. Regulation of the Immune System by Sex Steroids. Endocrine -- Reviews 1984,5(3):435-455.
- 22) Golsteyn EJ, Fritzer MJ, Review: The role of the Thymus-Hypothalamus-Pituitary-Gonadal axis in Normal Immune Processes and Autoimmunity. J Rheumatol 1987;14:982-990.
- 23) Lahita RG, Bradlow HL, Ginzler E, Pang S, New M. Low Plasma Androgens in - Women with Low Plasma Androgens in Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum 1987;30(3):241-248.
- 24) Lahita RG, Kunkel HG, Bradlow L. Increased oxidation of testosterone in -- Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum 1983;26(12):1517-1521.

ESTA TESIS NO DEBE

SER LEIDA EN LA BIBLIOTECA

- 25) Kay CR, Wingrave SJ: Oral Contraceptives and rheumatoid arthritis (letter) Lancet 1983,1:1437.
- 26) Latman NS: Relation of Menstrual cycle to symptoms of rheumatoid arthritis Am J med 1983,74:957-960.
- 27) Cutolo M, Balleari E, Giusti M, Monachesi M, Accardo S: Sex hormone status in women suffering from rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1986,13:1019 --- 1023.
- 28) Marinello E, Riario-Sforza G, Marcolongo R: Plasma follicle-stimulating -- hormone, and sex hormones in patients with gout. Arthritis Rheum 1985,28: 127-131.
- 29) Cutolo M, Balleari E, Accardo S, Samanta E, Cimmino MA, Giusti M, Monachesi M, Lomeo A: Preliminary results of serum androgen level testing in men --- with rheumatoid arthritis (letter). Arthritis Rheum 1984,27:958-959.
- 30) Spector TD, Perry LA, Tubb G, Silman J, Huskisson EC. Low free testosterone levels in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1988,47:65-68.
- 31) Cutolo M, Balleari E, Giusti M, Monachesi M, Accardo S. Sex hormone status of male patients with rheumatoid arthritis: Evidence of Low Serum Concentrations of Testosterone at Baseline and After Human Chorionic Gonadotropin Stimulation. Arthritis Rheum 1988,31(10):1314-1317.
- 32) Gordon D, Beastall GH, Thomson JA, Sturrock RD. Prolonged hypogonadism in male patients with rheumatoid arthritis during flares in disease activity. Br J Rheumatol 1988,XXVII (suppl 2):3
- 33) Mc Guigan LE, Geazy AF, Edmonds JP: the immunopathology of Ankylosing --- Spondylitis - a review -. Semin Arthritis Rheum 1985,15:81
- 34) Liu HC, Hsieh KH. Elevated serum interleukin-2 receptor; increased in vitro immunoglobulin synthesis and lack of response to testosterone -enhanced in vitro interleukin-2 production in Ankylosing Spondylitis. Chung Hua Min Kuo Wei Sheng Wu Chi Mien I Hsueh Tsa Chi 1987;20(1):1-8.

- 35) Warmold A, van den Wall Bake L, Peeters AJ, et al. Immunoglobulin synthesis by peripheral blood lymphocytes in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1988;15:1410-1414
- 36) Kellgren JH, Jeffrey MR and Ball J.: *The Epidemiology of Chronic Rheumatism Vol. 1.* Oxford, Blackwell Scientific, 1963,326.
- 37) Bennet RM, and Wood PH.: *Population Studies of the Rheumatic Diseases.* --- Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1968.
- 38) Steinbrocker O, Traeger CH, Baternan RC: therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J.A.M.A.* 1949,140:659.
- 39) Harman SM, and Tsitouras PD. Reproductive Hormones in Aging Men. I. Measurement of Sex Steroids, Basal Luteinizing Hormone, and Leydig Cell Response to Human Chorionic Gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51(1):35-40
- 40) Gordon D, Beastall GH, Thomson JA, Sturrock RD. Androgenic Status and --- Sexual Function in Males with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Q J Med* 1986, 60(231):671-679.
- 41) Chevillard M, Angelini M, Ambrosi B, Travaglini P, Carrabba M. Sex Hormone Concentrations in male patients with ankylosing spondylitis: preliminary report. *Clin Rheumatol* 1987,6(4):609-610.
- 42) Dougados M, Nahoul K, Brasseur B, Amor B.: plasma androgens and estrogens in male ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Rheum* 1987;(suppl 4)30: S75.
- 43) Murono EP, Nankin HR, Lin T, Osterman J. The aging Leydig cell: VI. Response of testosterone precursors to gonadotrophin in men. *Acta Endocrinologica* 1982,100:455-461.
- 44) Padron Rs, Wischusen J, Hudson B, Burger HG & de Kretser DM.: Prolonged -- biphasic response of plasma testosterone to single intramuscular injection of human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1980,50:1100-1104
- 45) Cigorruga SR, Dufau ML & Catt KJ.: Regulation of luteinizing hormone receptors and steroidogenesis in gonadotropin desensitized Leydig cells. *J Biol Chem* 1978,253:4297-4304.

- 46) Mutchnik MG, Good AE, Borlas N, et al.: In Vitro Thymosin Effect on T -- Lymphocytes in Ankylosing Spondylitis. *Thymus* 1981,3:377-381.
- 47) Goldstein AL, Low TLK, Thurman GB, et al: Current Status of Thymosin and Other Hormones on the Thymus Gland. *Recent Prog Horm Res* 1981,37:369-415
- 48) Stimson WH, Hunter IC: An investigation into the immunosuppressive properties of estrogen. *J Endocrinol* 1976,69:42-43.
- 49) Paavonen T, Anderson LC, Adlercreutz H: Sex Hormone regulation of in vitro immune response. Estradiol enhances human B cell maturation via inhibition of suppressor T cells in pokeweed mitogen-stimulated cultures. *J Exp Med* 1981,154:1935-1945.