

11220



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO** 1

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
"LIBERACION SOCIAL"  
ISSSTE



**DETERMINACION DE ENDOCRINOPATIA EN  
ENFERMEDADES AUTOINMUNES**

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN  
INMUNOLOGIA CLINICA Y ALERGIA**

**P R E S E N T A:  
DR. DUCISE DE LOS ANGELES COMPAN GONZALEZ**



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

  
DR. ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA.

ASESOR DE TESIS:

  
DR. ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA.

COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION DE LA SUBDIVISION:

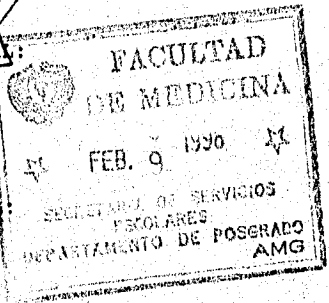
DR. JESUS REY GARCIA LORES.

JEFE DE INVESTIGACION Y DIVULGACION DEL HOSPITAL:

AURA ARGENTINA ERAZO CALLE.

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION DEL HOSPITAL:

DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ.



JEFATURA  
DE ENSEÑANZA

A MI HIJO:

Que es el motivo de vivir y de ser siempre el mejor.

A MIS PADRES:

Los que me han apoyado en todos los momentos de mi vida

A MARI Y GILBERTO:

Por ser el ejemplo a seguir.

A MIS HERMANOS:

Por su confianza y cariño.

A TI OMAR:

El compañero de mi vida, por entender y comprender, así como saber esperar.

## RESUMEN

En este trabajo lo que se trata de observar es la relación que existe entre las enfermedades autoinmunes manejadas en la población atendida en el Centro Médico 20 de noviembre, y la detección de endocrinopatías en los mismos pacientes.

Para esto se tuvo que llevar a cabo una revisión de los pacientes atendidos encontrando para nuestro trabajo 45 pacientes, principalmente con endocrinopatías autoinmunes, que además presentaban otro tipo de enfermedad autoinmune. Determinando en primer lugar el estado inmunológico del paciente a través de estudios que van desde BH, subpoblaciones linfocitarias, EFP, Igs, y estudios de gabinete como gamagrafías. Además se hicieron estudios especiales como detección de anticuerpos específicos, y otros dependiendo de la entidad patológica.

En la observación de los mismos encontramos que sólo existen 4 pacientes que presentan endocrinopatía y autoinmuniad. Por lo que no representa valor estadístico. Con algunas conclusiones parciales realizadas por observación clínica, y por laboratorio.

**INDICE.**

- I.- RESUMEN.**
- II.-INDICE**
- III.- ABREVIATURAS.**
- IV.- INTRODUCCION.**
- V.-JUSTIFICACION Y OBJETIVOS.**
- VI.- MATERIAL Y METODOS.**
- VII.- RESULTADOS**
- VIII.- DISCUSION Y CONCLUSIONES.**
- IX.- BIBLIOGRAFIA.**

## INTRODUCCION.

La autoinmunidad se define como un estado el cual determina la no respuesta o la pérdida de tolerancia natural a lo propio, y que conduce a enfermedad autoinmune.

Los conocimientos actuales enfatizan que algunas formas de respuestas autoinmunitarias como el conocimiento de los antígenos de superficie codificados por el CMH y las respuestas antiidiotípicas contra los idiotipos propios a diferencia de las respuestas de "horros autotóxico" de Ehrlich, son esenciales para la diversificación y el funcionamiento normal del sistema inmune intacto. Ahora se sabe que una respuesta inmunitaria anormal es en ocasiones la causa primaria y en otras un factor secundario de muchos padecimientos en hombres. Las enfermedades autoinmunes se han dividido en enf. generales u "órgano específicas y órgano inespecíficas"

Diversas endocrinopatías pueden resultar de la formación de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos en las glándulas endócrinas, contra hormonas producidas por éstas o contra sitios receptores para las hormonas, ej. la enf. de Addison puede deberse a la presencia de autoanticuerpos antipararrenales. La mayoría de los enfermos con diabetes juvenil (dependiente de insulina tienen en sus sueros anticuerpos anticélulas de los islotes, proteína con P<sub>m</sub> de 64mil en la superficie de las células beta y los pacientes con tiroiditis de Hashimoto y mixedema primario tienen anticuerpos contra tiroglobulina proteínas microsómicas y otros constituyentes tiroideos. Es interesante señalar que más del 30% de los pacientes con patología tiroidea autoinmune tienen anticuerpos concomitantes anticélulas parietales gástricas a nivel sérico, en tanto que los

acs. tiroideos han sido demostrados en más del 50% de los enfermos con anemia perniciosa. Las céls. parietales se comportan en muchas formas como céls. endócrinas, ya que secretan factor intrínseco en respuesta a la estimulación con gastrina. La ausencia del factor intrínseco provoca una mala absorción de vitamina B12.

Un grupo aún más interesante de endocrinopatías autoinmunes y de otras enfermedades autoinmunitarias es causado por anticuerpos contra receptores funcionales de la superficie celular. Se sabe que los anticuerpos antirreceptores son la causa de la patogenia de por lo menos 4 enfermedades: 1) miastenia gravis, con anticuerpos producidos contra los receptores para acetil colina de la placa neuromuscular; 2) la enf. de Graves, en la cual hay acs. contra los receptores tiroideos, para la hormona estimulante de la tiroides (TSH); 3) el sx. de acantosis nigricans, en la cual una profunda resistencia a la insulina resulta de la producción de acs contra los receptores de insulina. En cada caso, el Ac. compete por el neurotransmisor o la hormona por sus sitios de unión en la superficie celular. La adherencia del ac. puede producir una diversidad de efectos biológicos como: a) bloqueo de la función por degradación acelerada del receptor como en MG; b) imitación de la actividad de un receptor normalmente estimulado, como en la enfermedad de Graves y en ciertos casos acantosis nigricans con diabetes; c) bloqueo de la unión de la hormona, induciendo de este modo resistencia a ésta, como en la ataxia-telangiectasia.

La enfermedad de Graves se caracteriza por una sobreproducción de tiroxina y triyodotironina, causada probablemente por inmunoglobulinas que estimulan la tiroides, las cuales activan a



las glándulas por medio de una reacción con el receptor celular por la TSH. A su vez, esta reacción activa la adenilatociclasa en el interior de la célula estimulando a las proteincinasas, lo cual conduce a un aumento en la secreción de hormonas tiroideas.

En unos cuantos pacientes no obesos, con acantosis nigricans tipo B y diabetes, la concentración de insulina es normal o elevada, pero su unión a los receptores específicos está sumamente disminuida. Los receptores específicos para la insulina, aunque en cantidades normales están casi completamente inactivados por el anticuerpo dirigido contra ellos. Los anticuerpos se adhieren por sí solos a los receptores, probablemente en algún sitio adyacente al receptor de autoanticuerpos no sólo pueden bloquear y desensibilizar a los receptores, sino cuando se unen, también pueden semejar la acción de la insulina sobre las céls. blanco.

La diabetes resistente a la insulina se encuentra en aproximadamente 60% de los pacientes con ataxia telangiectasia; esto se atribuye a la presencia en el suero de anticuerpos bloqueadores del receptor de la insulina. Estudios recientes señalan que más del 50% de pacientes con DM I de inicio en la juventud (DMID) también expresan acs. contra receptores de insulina además de los autoanticuerpos contra células de los islotes.

En la inmunopatología de la mayor parte de los trastornos autoinmunitarios, órgano específicos e inespecíficos, no sólo los acs. sino también ciertas estirpes celulares como las células B y las T están implicados como participantes primarios o accesorios.

Se han considerado las anomalías de las células TH, como una de las causas primarias de producción de autoanticuerpos como una de las causas primarias de producción de autoanticuerpos por células B.

Aunque se conoce bastante de los mecanismos inmunopatológicos de las enfermedades autoinmunes, se ha reunido gran cantidad de información en los últimos años sobre temas tan importantes como la diversidad del sistema inmunitario, y los mecanismos de inmunorregulación normal y la inducción de tolerancia.

#### TEORIAS DEL ORIGEN DE LA AUTOINMUNIDAD:

- Liberación de antígenos secuestrados.
- Disminución de la actividad de la célula Ts.
- Aumento de la actividad de la célula Tc por derivación de la célula T.
- Defectos del timo.
- Presencia de clones anormales, defectos en la inducción de la tolerancia.
- Actividad policlonal de las células B.
- Resistencia de la célula B a los mensajes supresores.
- Defectos en los macrófagos.
- Defectos en la célula madre.
- Defectos de la red idiotipo-antiidiotipo.
- Genes anormales: genes de la respuesta inmunitaria, genes de las inmunoglobulinas, genes del receptor de las células T.
- Expresión ectópica de la alteración de la inmunoglobulina.
- Factores virales.

- Factores hormonales.

#### ACTIVADORES EXOGENOS POLICLONALES DE CELULAS B:

Las características fundamentales de muchas, si no es que todas las enfermedades autoinmunes, es la síntesis de anticuerpos por las células B. contra muchos antígenos propios. Aunque esta anomalía puede ser secundaria a defectos de la célula T o aumento en la función cooperadora o reducción en la actividad supresora, también debe considerarse la posibilidad alterna de que uno más defectos de la célula B, sean las causas primarias de la autoinmunidad. Desde luego, las deficiencias y anomalías de las células B, podrían inducir en forma secundaria las anomalías de las células T, que también contribuyen a acelerar el proceso patológico. Los defectos de la célula B pueden ser intrínsecos e impuestos por los genes, ej. la capacidad de ciertas clones de células B autorreactivas para responder con exageración a diversos estímulos, o pueden ser extrínsecos, ej. la activación de las células B por mitógenos endógenos o exógenos, los llamados activadores policlonales.

La hipótesis de los activadores policlonales de las células B pueden inducir la producción de autoanticuerpos se basa en la existencia de células B en el organismo que no son tolerantes a lo propio y en la capacidad de los mitógenos para estimular a las células B, ya sea directamente o sustituyendo a las células T cooperadoras. Así, cuando los antígenos propios están presentes en concentraciones bajas, las células B con receptores cuya reactividad oscila desde una avidéz baja hasta una alta y se considera que escapan a la inducción de tolerancia y asumen competencia para interactuar con los antígenos

autólogos, en tanto que las células T sí se vuelven tolerantes. Los activadores policlonales de células B pueden desencadenar tal efecto par inducir a las células B a que produzcan anticuerpos.

Una diversidad de productos bacterianos, algunos virus o componentes virales, parásitos y otras sustancias pueden actuar como activadores policlonales de las células B. El hecho de que tantas sustancias exógenas puedan actuar como tales ha despertado gran interés en la propiedad que tienen de inducir anticuerpos dirigidos contra los componentes propios del organismo. Hay muchos datos que sugieren que esto ocurre, como lo indica el desencadenamiento de factores reumatoides y anticuerpos antinucleares, antilinfocíticos, antieritrocitarios y antimúsculo liso después de infecciones bacterianas, parasitarias o virales. Además, los lipopolisacáridos bacterianos inducen a los linfocitos murinos a formar una diversidad de autoanticuerpos, predominantemente de la clase IgM, como los anticuerpos anti DNA, anti-gamaglobulina, antitimocito y antieritrocito.

#### FACTORES GENETICOS EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES:

Enf. de Addison, Enf. de Graves, Diabetes juvenil relacionadas con el Ag, DR, y en la Enf. de Hashimoto con DR5.

REGULACION ENDOCRINA DE LA RESPUESTA INMUNITARIA: LA PROLACTINA Y SU FUNCION: tradicionalmente se había considerado al sistema inmunitario como autónomo; sin embargo, pruebas recientes han demostrado que existen comunicaciones bidireccionales entre el sistema inmunitario y el neuroendócrino. Hay influencia de las hormonas gonadales, tiroideas, suprarrenales y pituitaria. De entre éstas, la prolactina ha sobresalido como potencial blanco para

modificar la respuesta inmunitaria en algunos estados de enfermedad. El sistema inmune ha sido tradicionalmente considerado autónomo: con frecuencia no se aprecian o se ignoran sus interrelaciones con otros sistemas. Entre las que se han estudiado más extensamente están efectos de los corticoesteroides sobre los linfocitos: las hormonas tiroideas también influyen en la reactividad inmunitaria. Además, hay cada vez mayores demostraciones del probable papel fisiológico de la prolactina en la regulación de la respuesta inmune humoral y celular, situación que ha ganado credibilidad con demostración de receptores para la prolactina en los linfocitos.

El gen de la prolactina se encuentra sobre el brazo corto del cromosoma 6 (p23,p21), en él, también está el CMH, en este sentido se ha demostrado que la prolactina induce receptores para IL-2 sobre la superficie de los linfocitos T in vitro, sugiriendo que la prolactina es por sí misma mitogénica. Además también aumenta la reacción humoral, ya que la inmunización con eritrocitos de carnero, aumentó la reacción de acs.

**PROLACTINA Y CICLOSPORINA:** la prolactina induce la actividad de la enzima ornitina descarboxilasa (ODC), una enzima envuelta en la síntesis de poliaminas cuya actividad es un suceso integral en la regulación de la diferenciación, proliferación y función de los linfocitos.

Se ha planteado la hipótesis de que la interacción entre los sistemas inmunitario y neuroendócrino está alterada en pacientes con enfermedades autoinmune.

**ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE:**

En la forma más frecuente de hipotiroidismo la tiroiditis de Hashimoto, se encuentran anticuerpos contra la tiroides y hay datos de destrucción inmunitaria de la glándula. En la forma más usual de hipertiroidismo, la enf. de Graves, por lo general hay acs. contra el receptor para TSH y pueden haber también anticuerpos contra otras proteínas de superficie celular. En conjunto estos estimulan la hipertrofia e hiperplasia de la glándula con producción excesiva consecuente de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). Entre dichos extremos, hay muchas variaciones. Puede haber hipertiroidismo transitorio independientemente del embarazo, así como hipertiroidismo postparto o neonatal; hipotiroidismo seguido de hipotiroidismo neonatal. Estos síndromes pueden ocurrir en grupos de familias y sufrir transición clínica de una forma a otra dentro del mismo individuo con el tiempo. En algunos casos, la enfermedad tiroidea que afecta otros sistemas y órganos.

A pesar de la falta de un mecanismo claro par el fenómeno iniciador, se están aclarando muchos detalles del proceso y factores que lo afectan. Gran parte de la información proviene de métodos que no son de biología molecular, aunque esta última también contribuye mucho. Ej. suelen participar 3 ags 1) tiroglobulina, 2) peroxidas tiroidea (ag. microsómico); 3) el receptor de TSH; se están definiendo otros ags. Ej. un ag. menos descrito a últimas fechas muestra actividad cruzada con músculos oculares y puede explicar el vínculo entre oftalmopatía y enf. de Graves, aunque persiste la controversia acerca de la participación de ags musculares en la oftalmopatía de Graves. Conforme se están definiendo esos, se están refinando las pruebas específicas para los ags. Hay cierta reación

entre acc contra un enteropatógeno frecuente, *Yersinia enterocolitica*, y enf. de Graves. Se han encontrado secuencias retrovirales en muestras de DNA obtenidas a partir de tejidos con enfermedad de Graves. Durante cierto tiempo se ha sabido que esos trastornos siguen tendencias hereditarias y la presencia de ags. de histocompatibilidad (DR3, DR5,) o genes receptores de céls. T específicas pueden contribuir a la patogenia en muchos casos. Se han encontrado defectos específicos en las céls. T supresoras en familiares sanos afectados, en primer grado, de esos pacientes quienes también tienen incidencia alta de producción de autoanticuerpos contra antígenos de céls tiroideas. Más aún, las variaciones en diversas poblaciones de linfocitos pueden explicar los procesos relativos en la tiroiditis de Hashimoto en contraposición con la enfermedad de Graves; en la primera hay predominio de céls. T citotóxicas. Se está definiendo la participación de céls. inmunofectoras como linf. TH y TS, macrófagos y céls asesinas. Además, sustancias moduladoras como el interferon gama pueden inducir la expresión de genes como los que codifican el ag. DR de superficie, importante para el reconocimiento inmunitario posterior por céls. T, o la producción de linfocinas como IL-2, que pueden afectar la respuesta de la glándula. El ingreso de I (yodo) y la frecuencia de correlaciones entre captación aumentada de yodo y la frecuencia de este trastorno. El crecimiento de la tiroides en la enfermedad de Graves se ha enfocado sobre anticuerpos que interactúan mediante el receptor para TSH, también pueden ser opertivos otros simuladores de la glándula. Además parecen contribuir factores endócrinos; es posible que explique la frecuencia aumentada de enf.

tiroidea autoinmunitaria en mujeres, los efectos de los andrógenos para suprimir y de los estrógenos para acelerar padecimientos autoinmunes en animales y las influencias supresoras de glucocorticoides sobre enf. autoinmunes.



#### JUSTIFICACION

Tratar de recopilar a los pacientes atendidos en el servicio, a los cuales se les ha encontrado endocrinopatía además presentan enfermedad autoinmune, así como realizar la prevalencia de las mismas en la población vista en el servicio de Inmunología del Centro Médico 20 de Noviembre.

#### OBJETIVOS:

Determinar dentro de nuestra población, manejada en el servicio de Inmunología, la incidencia de endocrinopatías en pacientes autoinmunes.

Determinar a través de una historia clínica y de laboratorio cuantos pacientes presentan enf. autoinmune, cuantos endocrinopatías y de estos cuantos se realcionan .

#### MATERIAL Y METODOS.

Realizar a los pacientes historia clinica, y solicitar estudios de laboratorio de tipo Biometria hemática con diferencial, Electroforesis de proteínas, subpoblaciones linfocitarias, perfiles hormonales, anticuerpos especificos dependiendo del tipo de patologia.

Estudios de gabinetes, ultrasonido, gamagrafia .

Pacientes que llenen los requisitos para endocrinopatias autoinmes, asi como el comportamiento de las enfermedades autoinmunes sin que desarrollen endocrinopatias.

Los pacientes deben ser derechohabientes del Centro Médico Nacional 20 de noviembre.

Presentar enfermedad autoinmune, o endocrinopatia.

Que tengan pruebas de laboratorio y gabinete.

#### ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Se captaron 45 pacientes en total, de los cuales 35 son del sexo femenino y 10 del sexo masculino.

Las patologías encontradas más frecuentemente son:

-Exoftalmopatía tiroidea= 10 pacientes.

-Exoftalmopatía y Enf. de Graves= 9 pacientes.

-Endocrinopatías mixtas= 8 pacientes de estos se observo asociación con: a) exoftalmopatía tiroidea y tiroiditis de Hashimoto, b)exoftalmopatía tiroidea y bocio tóxico difuso y anemia hemolítica autoinmune; c)exoftalmopatía y bocio tóxico difuso, 2 casos; d) exoftalmopatía e hipotiroidismo sec 2 casos más; e)Tiroiditis y enf. poliquística de ovario.

- Sx de Sjögren 5 casos y 1 asociado a Sarcoidosis y otro asociado a AR.

- Endocrinopatías y otras enf. 3 casos de éstos se encuentran asociados con DA, microadenoma hipofisiario y EM tipo II, y MG con bocio multinodular y DM II.

- Hipotiroidismo 3 casos.

- Exoftalmopatía tiroidea unilateral 2 casos y uno de estos con un pseudotumor ocular.

- Bocio multinodular 2 casos.

- Tiroiditis de hashimoto 1 caso.

- Sx de Mickúlicz un caso que viró a linfoma.

- Hipertiroidismo un caso.

- Bocio un caso.

De todos estos pacientes 6 tenían antecedentes de autoinmunidad: - antecedentes alérgicos, DA, y Sx de S. Jhonson.

- antecedente de Ca faringeo, urticaria.
- antecedente de AR.
- antecedentes de CACu y tumor cerebral.
- antecedentes de urticaria y angioedema.
- antecedentes de urticaria y amigdalectomía.

Los pacientes revisados se encuentran en rangos de edad que van desde los 10 años hasta 71 años, predominando entre la 3ra y 5ta década.

De acuerdo a los estudios de laboratorio:

No se encuentra anomalía en la biometría hemática en ninguno de los pacientes revisados.

Se encuentran las subpoblaciones alteradas en 13 pacientes sobre todo en las siguientes enf.

- exoftalmopatía tiroidea y tiroiditis de hashimoto.
- exoftalmopatía tiroidea y enf de Graves.
- hipotiroidismo
- hipertiroidismo.
- MG, bocio multinodular y DM
- Sx de Sjögren.
- Sx. de Sjögren, DA y Sx de S. Jhonson.

No se observaron alteraciones en la Electroforesis de Proteínas en ninguna de las patologías.

Las inmunoglobulinas se encontraron alteradas en 5 pacientes y estos son:

- \* Exoftalmopatía tiroidea con aumento de IgG e IgA.

\* Esclerosis Múltiple y Microadenoma hipofisiario con aumento de IgA y disminución de IgG.

\* Hipotiroidismo con Asma Bronquial y Urticaria con aumento de IgE y disminución de IgA secretora.

\* Sx de Sjögren con pble Sarcoidosis: aumento de IgA.

\* Hipotiroidismo sec, Exoftalmopatía tiriodea. aumento de IgA y disminución de IgM.

Se encontraron 8 pacientes con alteraciones en la gammagrafía predominando la hipercaptación.

Los CIC se encontraron entre 3 y 4 +, en 12 pacientes, con periodos de remisión y exacerbación.

Se encontro principalmente bajo el complemento C4 en 5 pacientes.

Se realizó también en todos los pacientes ace, y de estos aparecieron de la siguiente manera.

- Anti-microsomales 18 pacientes.
- Anti-tiroglobulina en 14 pacientes.
- Antinucleares en 5 pacientes con patrón moteado.
- anti -DNA en 3 pacientes.
- antitoxoplasma- 2 pacientes.
- antiEBV- ninguno.
- antiCMV- ninguno.
- antimúsculo liso- ninguno.

- anti SS-A- ninguno.
- anti SS-B- ninguno.
- anti RNP- ninguno.

De todos los pacientes sólo uno viro malignidad por  
linfoma.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- BAHN PS; HEUFELD AE. ROLE OF CONNECTIVE TISSUE AUTOIMMUNITY, IN GRAVES OPTHALMOPATHY AUTOIMMUNITY; 1992; 13 (1); pp 75-9.
- 2.- BAYER JR JR. IMMUNOLOGIC ASPECT OF ENDOCRINE DISEASES JAMA; 1992 Nov. 25; 268 (20); pp 3899-903.
- 3.- BRAVIES TF. PREFERENTIAL USE OF T-CELL RECEPTOR B GENES IN HUMAN AUTOIMMUNE THIROIDE DISEASE. AUTOIMMUNITY; 1992; 13 (1); pp 11-6.
- 4.- DURAN CHAVEZ; C. DIAZ, CRISTERNA A. REGULACION ENDOCRINA DE LA RESPUESTA INMUNITARIA. LA PROLACTINA Y SU FUNCION. ALERGIA México. 40 (2); 1993 marzo- abril. pp 27-31.
- 5.- ENFERMEDADES DE LA TIROIDES; CLIN. DE NORTEAMERICA. INTERAMERICANA VI, AVANCES EN BIOLOGIA MOLECULAR; pp 43-53.
- 6.- FELICIANO BV. EVERITHING YOUNG WANTED TOKNOW ABOUT GRAVES DISEASE. AM. J.SURG; 1992 nov; 164(5), pp 404-11.
- 7.- MARTIN A; BRAVIES TF. T CELLS AN HUMAN AUTOIMMUNE TIROID DISEASE; EMERGING DATA SHOW LAC OF NED TO INVOQUE SUPRESOR CELL PROBLEMS. TIROID; 1992 fall; 2(3); pp 247-61.
- 8.-SHERBAUM W A. AUTOIMMUNE HIPOTALAMIC DIABETES INSIPIDUS (autoimmune hipotalimitis); PROG- BRAIN-RES; 1992; 93; pp283-92.
- 9.- STITES, SLOBO,WELLS; INMUNOLOGIA BASICA Y CLINICA; EDT. MANUAL MODERNO. ED. 6ta. pp 122-55.
- 10.- TRUCCO. M, MOLECULAR MECHANISM INVOLVED IN THE ETIOLOGY AND PATOGENESIS OF AUTOIMMUNE DISEASE. CLIN.- INVESTIG; 1992 sep; 70 (9); pp 756-65.

11.- WEETMAN AP. AUTOIMMUNE TIROIDITIS; PREDISPOSITION AND  
PATOGENESIS. CLIN.- ENDOCRINOLOGY- (OXF); 1992 apr. (4); pp 307-23.

12.- WIERSINGA WM. IMMUNOSUPRESIVE TREATMENT OF GRAVES  
OFTALMOPATY. TIROID; 1992 FALL; 2(3); pp 229-33.