



112202
31

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
I. S. S. T. E.**

**“CORRELACION ENTRE HORMONAS
SEXUALES SERICAS Y ENFERMEDAD
AUTOINMUNITARIA”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN INMUNOLOGIA CLINICA Y ALERGIA**

PRESENTA:

DR. DAVID ESCARCEGA BARBOSA

ASESOR DE TESIS:

DR. ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA



MEXICO, D. F.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

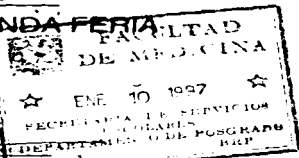
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL


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.


DR ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA

ASESOR DE TESIS




DR ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO


DR JESUS REY GARCIA FLORES

COORDINADOR DE ENSEÑANZA DE LA DIV. DE MEDICINA INTERNA


DRA AURA ERAZO VALLE

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION Y DIVULGACION

18 febrero 1996


DR EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

RESUMEN

Los efectos inmunorreguladores de las hormonas esteroides, sobre todo de las hormonas sexuales, glucocorticosteroides y progestágenos, han sido demostrados en modelos experimentales en animales como en humanos.

Los estrógenos y la prolactina favorecen la enfermedad autoinmunitaria, de igual manera que la disminución de los andrógenos (testosterona y dehidroepiandrosterona).

En el presente estudio se midieron las concentraciones de prolactina, 17-beta estradiol, testosterona y dehidroepiandrosterona en 11 mujeres. Siete de ellas con enfermedad tiroidea autoinmunitaria, 4 sin actividad (grupo A) y 3 con actividad (grupo B), y cuatro mujeres con lupus eritematoso sistémico, 3 sin actividad (grupo C) y una con actividad (grupo D). Las concentraciones de prolactina y 17 beta estradiol estuvieron aumentadas en el grupo B en comparación con el grupo A, aunque estadísticamente no significativo ($p > 0.05$). Por otra parte, la concentración de dehidroepiandrosterona estuvo disminuida en el grupo B en comparación con el grupo A, pero sin valor estadístico

($p > 0.05$). No se hicieron comparaciones entre el grupo C y D por lo pequeño de la muestra.

Aunque las concentraciones absolutas de prolactina, estradiol no estuvieron significativamente aumentadas ni la concentración de dehidroepiandrosterona estuvo significativamente disminuida, la relación aumentada prolactina/DHEA y estradiol/DHEA puede correlacionar con la actividad autoinmunitaria, y de sta manera servir como parámetro para poder utilizar inmunomoduladores como andrógenos, antiestrógenos o inhibidores de prolactina.

INDICE

INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	6
RESULTADOS	8
ANALISIS DE RESULTADOS	10
CONCLUSIONES	11
FIGURAS	12
REFERENCIAS	18

INTRODUCCION

Durante las últimas dos décadas se ha demostrado claramente que el sistema inmunitario no funciona aisladamente sino que se encuentra en estrecha relación con otros sistemas fisiológicos, especialmente el sistema endocrinológico. Es bien conocido que las hormonas de la hipófisis, tiroides, paratiroides, suprarrenales y gónadas afectan la homeostasis del sistema linfóide. Los efectos inmunorreguladores de las hormonas esteroideas, sobre todo de las hormonas sexuales, glucocorticoides y progestágenos han sido descritos tanto en modelos experimentales en animales como en humanos¹.

Las observaciones experimentales y clínicas han documentado la diferencia entre los dos géneros en términos del sistema inmunitario. Esto se refleja típicamente en la predominancia notable de casi todas las enfermedades autoinmunitarias en las mujeres, aunque quizá el factor hormonal no sea determinante por el origen multifactorial de los trastornos autoinmunes: genético, viral, ambiental, psiconeurológico, etc., si desempeña una función importante.

Varios estudios en animales han ayudado a investigar estos fenómenos. El ejemplo más conocido son los ratones NZB/NZW, que desarrollan una enfermedad parecida al lupus eritematoso sistémico de humanos. En los primeros días de vida los ratones hembras desarrollan autoanticuerpos y nefritis lúpica fatal en forma más rápida que los ratones machos. La castración prepuberal de los ratones machos equilibra esta diferencia y la administración de estrógenos aumenta el desarrollo de la enfermedad. En general, las hembras tienen concentraciones más altas de autoanticuerpos que los machos.

Muchas enfermedades autoinmunitarias en las mujeres tienen dos picos de incidencia durante periodos de cambios hormonales importantes, el primero después de la pubertad y el segundo en la menopausia. Por otra parte, la tiroiditis de Hashimoto o la exacerbación de la artritis reumatoide o del lupus eritematoso sistémico ocurren después del embarazo. También hay evidencia de alteración en el metabolismo de las hormonas sexuales en el lupus eritematoso sistémico. Estos pacientes muestran hidroxilación 16-alfa de

estrógenos aumentada, que da como resultado la acumulación de metabolitos del estradiol 16alfa biológicamente potentes.

Otros mecanismos a través de los cuales los estrógenos contribuyen al desarrollo de autoinmunidad es a través de la inducción de moléculas de adhesión (selectina-E, ICAM-1 y VCAM) lo cual incrementa interacciones leucocitos-células endoteliales (2), activación policlonal de células B con producción aumentada de anticuerpos (3,4), y estimulación de diferenciación extratímica de células T con la consecuente autorreactividad de este tipo de células (5).

Además de la participación de los estrógenos en la inducción y la exacerbación de las enfermedades autoinmunitarias, también se ha invocado la participación de la prolactina y los andrógenos.

La prolactina es un péptido de origen hipofisiario, cuya principal función está en el crecimiento, la reproducción y la osmoregulación. Sus efectos sobre el sistema inmunitario pueden ser mediados por receptores de alta afinidad descritos en linfocitos T y B. La presencia de concentraciones altas de PRL fue observada por primera vez en hombres con LES, que también tenían una correlación inversa importante entre las

concentraciones de PRL y testosterona sérica. La estimulación *in vitro* de linfocitos por PRL indujo la formación de autoanticuerpos, incluyendo anti-DNA. (6,7). La bromocriptina, agonista dopaminérgico que suprime la secreción de PRL, hiporregula el fenómeno autoinmunitario (8).

La disminución en la concentración de andrógenos, en particular dehidroepiandrosterona y testosterona, se ha observado tanto en mujeres como en hombres con lupus eritematoso sistémico, sobre todo con actividad (9). Los leucocitos mononucleares de sangre periférica de pacientes con LES tienen menor densidad de receptores para andrógenos (10). Es posible que las concentraciones bajas de DHEA reduzca la capacidad de las células T (en el LES) para secretar IL-2. La actividad deficiente de IL-2 es una anomalía bien caracterizada de los linfocitos T de pacientes con LES, así como en modelos murinos con lupus (11).

En el caso de las enfermedades órgano específicas, v.g. enfermedad tiroidea autoinmunitaria, también se ha observado la influencia de las hormonas sexuales en su desarrollo o en su

control, en particular la administración de testosterona disminuyó la tiroiditis autoinmunitaria en un modelo experimental (12).

En el presente estudio se intenta identificar a aquellos pacientes con enfermedad autoinmunitaria sistémica (LES) u órgano específica (enfermedad tiroidea autoinmune) con actividad y alteraciones en las concentraciones séricas de hormonas sexuales, a saber aumento de estrógenos y/o prolactina o disminución de andrógenos (testosterona y dehidroepiandrosterona) con el objetivo de poder utilizar tratamiento tratamiento inmunomodulador con antiestrógenos, andrógenos o inhibidores de prolactina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio prospectivo, transversal, descriptivo, y observacional. Se incluyeron 7 pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria (Enfermedad de Graves), 4 pacientes con lupus eritematoso sistémico que acudieron a la consulta de Inmunología Clínica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Los diagnósticos habían sido previa y plenamente establecidos de acuerdo a los criterios mundialmente reconocidos para Graves y de la ARA (actualmente, American College of Rheumatology)(13), respectivamente.

Los criterios de actividad para enfermedad de Graves fueron: 1. presencia de anticuerpos antimicrosomales y antitiroideos positivos y 2. manifestaciones clínicas y de laboratorio (pruebas de función tiroidea) de hipo o hipertiroidismo.

Los criterios de actividad para lupus eritematoso sistémico fueron valoradas de acuerdo al índice de actividad SLEDAJ (14). Se les solicitaron anticuerpos antinucleares, anti-dsDNA, anti Sm, y complejos inmunitarios circulantes.

A los 11 pacientes, todas mujeres, se les solicitó perfil de hormonas sexuales que incluyó: 17-beta estradiol, prolactina, testosterona y DHEA en suero.

Todos los estudios fueron realizados en el laboratorio de Endocrinología e Inmunología del Centro Médico 20 de Noviembre.

Los anticuerpos antinucleares fueron realizados mediante la técnica de inmunofluorescencia.

La determinación de anticuerpos antitiroideos, anti-dsDNA, y anti-Sm fueron determinados por técnica de ELISA.

La determinación sérica de hormonas sexuales fue realizada a través de radioinmunoanálisis.

Criterios de exclusión: pacientes bajo tratamiento con estrógenos, andrógenos, agonistas o inhibidores de hormona liberadora de gonadotropinas.

Método estadístico: la significancia estadística fue determinada por medio de la prueba t de Student. Un valor de probabilidad >0.05 fue considerado no significativo.

RESULTADOS

El número total de pacientes fue de 11, todas fueron mujeres. El rango de edad fue de 24 a 48 años. Cuatro pacientes tenían Enfermedad tiroidea autoinmunitaria (ETA) sin actividad (grupo A), 3 ETA con actividad (grupo B), 3 con LES sin actividad (grupo C), y una con LES con actividad (grupo D), ver cuadro I.

La edad promedio en el grupo A fue de 36.75 años, la duración de la enfermedad fue de 4.5 años.

La edad promedio en el grupo B fue de 36.33, la duración de la enfermedad de 5 años.

La edad promedio en el grupo C fue de 36.66 años, la duración de la enfermedad de 8.33 años.

En todas las pacientes las concentraciones de prolactina, 17-beta estradiol, testosterona y DHEA estuvieron en los rangos normales.

La concentración de PRL en el grupo B fue mayor que en el grupo A (382pmol/L vs 340) aunque no fue significativo, $p > 0.05$, ver figura 1.

La concentración de E2 en el grupo B fue mayor que en el grupo A (262.5pmol/L vs 152.5) pero no significativa $p > 0.05$, ver figura 2.

La concentración de T en el grupo B fue mayor que en el grupo A (1.36nmol/L vs .825) pero no significativa $p > 0.05$, ver figura 3.

La concentración de DHEA en el grupo B fue menor que en el grupo A (10.44 nmol/L vs 12.5), pero no significativa, $p > 0.05$, ver figura 4.

En el grupo C la concentración de PRL fue de 388.1 pmol/L, de E2 de 254.43 pmol/L, de T de 1.46 nmol/L y de DHEA de 13.7 nmol/L, ver figura 5.

En el único paciente del grupo D las concentraciones fueron las siguientes: PRL 360 pmol/L, E2 250 pmol/L, T 1 nmol/L, DHEA 15.2 nmol/L, ver figura 5.

ANALISIS DE RESULTADOS

Las observaciones experimentales y clínicas han mostrado los efectos inmunorreguladores de las hormonas sexuales. Tradicionalmente se ha considerado que los estrógenos y la prolactina tienen un efecto permisivo en el desarrollo de enfermedad autoinmunitaria, principalmente sistémica, v.g. LES. Últimamente, se ha observado que las concentraciones bajas de andrógenos podrían facilitar el desarrollo de enfermedad autoinmunitaria por la producción deficiente de interleucina-2 de linfocitos (14).

En principio, en este estudio no se observaron concentraciones de hormonas sexuales fuera de los rangos normales.

Se observó que los pacientes con ETA con actividad, presentaban concentraciones mayores de PRL y E2 y concentraciones menores de DHEA en comparación con los pacientes con ETA sin actividad. Individualmente el aumento de las concentraciones de PRL y E2 y la disminución de DHEA no son significativas, $p > 0.05$. Sin embargo, puede ser que el aumento en la relación PRL/DHEA y E2/DHEA correlacionen con la actividad autoinmunitaria.

En relación a los pacientes con LES sin actividad, paradójicamente las concentraciones de hormonas sexuales fueron similares en comparación con los pacientes con ETA con actividad.

CONCLUSIONES

1. Las concentraciones séricas absolutas de PRL, E2, T4 y DHEA no fueron significativamente mayores en los grupos con enfermedad autoinmunitaria con actividad.
2. La relación aumentada PRL/DHEA y E2/DHEA podría correlacionarse con la actividad autoinmunitaria.
3. Sigue siendo controvertido si el tratamiento inmunomodulador con andrógenos, antiestrógenos o inhibidores de prolactina debe basarse en las concentraciones séricas de las hormonas sexuales, tanto en enfermedad autoinmunitaria órgano específica como sistémica.

FIGURA 1

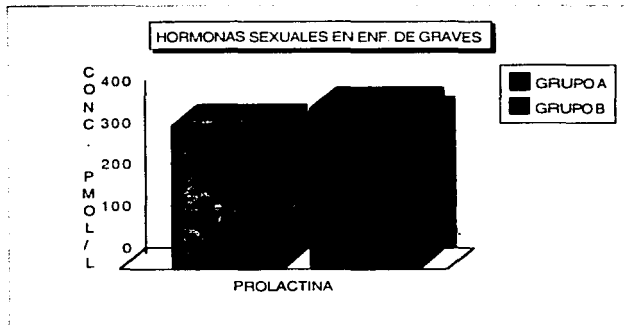


FIGURA 2

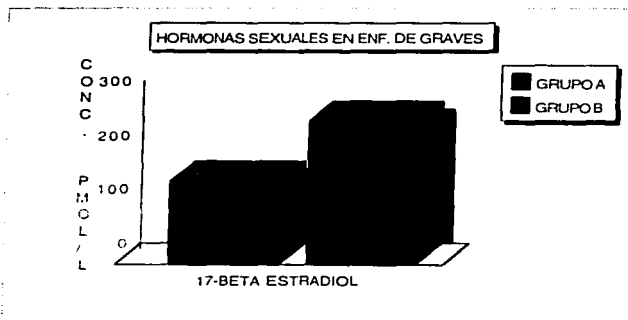


FIGURA 3

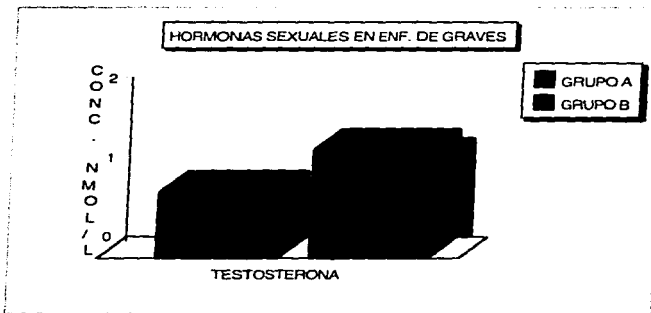


FIGURA 4



FIGURA 5

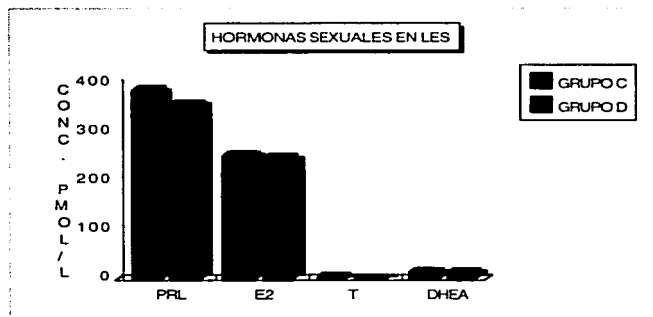


TABLA I

HORMONAS SEXUALES Y ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA

PACIENTES	EDAD	ENFERMEDAD	DURACION	ACTIVIDAD	FRE	L2	L1	DHEA
1	30	GRAVIS	5 AÑOS	NO	300 PMOL/L	100 pMOL/L	.3NMOL/L	18 NMOL/L
2	24	GRAVIS	4 AÑOS	NO	370	180	.8	12
3	45	GRAVIS	5 AÑOS	NO	340	130	1.2	5
4	48	GRAVIS	4 AÑOS	NO	350	200	1	15
5	36	GRAVIS	4 AÑOS	SI	370	300	1.5	12
6	35	GRAVIS	6 AÑOS	SI	391	236	1.2	10.4
7	38	GRAVIS	5 AÑOS	SI	385	250	1.4	9
8	38	HS	10 AÑOS	NO	300	245.8	1.2	12
9	32	HS	5 AÑOS	NO	400.2	351	1.3	17
10	40	HS	10 AÑOS	NO	464.3	166.5	1.9	12.1
11	35	HS	2 AÑOS	SI	360	250	1	15.2

REFERENCIAS

1. PAAVONEN T, HORMONAL REGULATION OF IMMUNE RESPONSES. *Annals of Med* 1994;26:255-258,
2. HYNDA K, KLEINMAN, MARIA C. Cid. ESTRADIOL ENHANCES LEUKOCYTE BINDING TO TUMOR NECROSIS FACTOR - STIMULATED ENDOTHELIAL CELLS. *J Clin Invest.* 1994;93:17-25
3. ZEV M, SILHOEGER, ROBER G, LAHITA. IN VITRO EFFECTS OF ESTRADIOL AN TESTOSTERONE ON POKEWEEED MITOGEN INDUCE HUMAN B CELL DIFFERENTIATION. *J Immunol.* 1988;141:91-98.
4. H. CARLSTEN, A JARKOWSKI. HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX GENE PRODUCTS AND EXPOSURE TO ESTROGEN. *SCAND J. IMMUNOL.* 1993;38:341-7
5. RYUICHI OKUYAMA, TORU ABO. ESTROGEN ADMINISTRATION ACTIVATES EXTRATHYMIC T CELL DIFFERENTIATION IN THE LIVER. *J. Exp. Med.* 1992;175:661-9.
6. ESPINOZA R. LUIS. PROLACTIN: ITS POTENTIAL ROLE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Lupus.* 1995 S. pp66
7. McMURRAY R, KEISLER D. PROLACTIN INFLUENCES AUTOIMMUNE DISEASE ACTIVITY IN THE FEMALE B/W MOUSE. *J. IMMUNOL.* 1991;147:378-7
8. BLANK M, BUSKILA D. DROMOCRIPTINE IMMUNOMODULATION OF EXPERIMENTAL SLE AND PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME VIA INDUCTION OF NON-SPECIFIC T SUPPRESSOR CELLS. *Lupus* 1995. S pp66
9. LAHITA R, BRADLOW L. LOW PLASMA ANDROGENS IN WOMEN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *ARTHRIT RHEUMAT.* 1987;30:241-247.

10. MEURER M, PRINZ J. ANDROGEN RECEPTORS IN PERIPHERAL MONONUCLEAR LEUKOCYTES OF MALE PATIENTS WITH LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Lupus*; 1995; 5: 64pp

11. SUZUKI I, SUZUKI N. LOW SERUM LEVELS OF DEHYDROEPIANDROSTERONE MAY CAUSE DEFICIENT IL-2 PRODUCTION BY LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Clin Exp Immunol* 1995;99:252-5

12. GAUSE W, MARSH J. EFFECTS OF TESTOSTERONE ON THE DEVELOPMENT OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN TWO STRAINS OF CHICKEN. *Clin Immunol Immunopath* 1985;36:10-17.

13. TAN EM, COHEN AS. THE 1982 REVISED CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.

14. BOMBARDIER C, GLADMAN D, UROWITZ M. A DISEASE ACTIVITY INDEX FOR LUPUS PATIENTS (SLEDAI). *Arthritis Rheum*. 1992;35:630-639.