

1125/4  
Lej  
2



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Postgrado  
Curso de Especialización en Reumatología  
Hospital de Especialidades Centro Médico la Raza IMSS.

**EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS-GONADAS EN  
HOMBRES CON LES.**

**TESIS DE POSTGRADO**

Para obtener el título de:  
**ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA**

**P r e s e n t a :**

**Dra. María Esthela Loyo Zavala**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

México, D. F.

1984



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.

## I N D I C E

|                          |    |
|--------------------------|----|
| INTRODUCCION .....       | 1  |
| ANTECEDENTES .....       | 4  |
| OBJETIVOS .....          | 10 |
| MATERIAL Y METODOS ..... | 10 |
| RESULTADOS .....         | 11 |
| DISCUSION .....          | 16 |
| BIBLIOGRAFIA .....       | 23 |

## INTRODUCCION

Es difícil de ubicar los padecimientos autoinmunes en el contexto de un sistema inmune tradicional supuestamente designado para la protección del huésped. Es igualmente difícil explicar la frecuencia encontrada de estas enfermedades en la práctica clínica, o la asociación de medicamentos con fenómenos de índole autoinmune. Al respecto, dos observaciones han arrojado luz sobre este problema: 1) la demostración de receptores para autoantígenos sobre la superficie de linfocitos normales humanos y en ratones, 2) el hallazgo de sustancias que actúan como estimulantes policlonales de los linfocitos B, que a menudo llevan a la producción de autoanticuerpos.

La importancia de estos fenómenos radica en que es posible la activación de clonas celulares autorreactivas en personas normales, por tanto, es posible deducir que la carencia de enfermedad autoinmune en la mayoría de las personas resulta de la presencia de mecanismos de índole supresora; fallas en la supresión podrían contribuir a la emergencia de alteraciones autoinmunes, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico.

Los mecanismos de inmunorregulación y la función de cé-

vías neuroendocrinas que interactúen con el sistema inmune (4).

De lo anterior, se desprende la necesidad de estudios genéticos y hormonales detallados y su relación con fenómenos de autoinmunidad. ¿Los pacientes con LES y familiares de primer grado, comparten determinantes antigénicas? ¿Existen subpoblaciones de linfocitos y/o macrófagos influenciados por hormonas sexuales? ¿Las hormonas sexuales, tienen algún papel sobre mecanismos de inmunorregulación?

## ANTECEDENTES

Es bien conocido que las hormonas de la hipófisis, tiroideas, paratiroides, adrenales y gónadas afectan la homeostasis del sistema linfoide y las respuestas a antígenos por mecanismos aún no precisados; en particular, son aparentes los efectos producidos por las gónadas.

En general, las mujeres son más susceptibles (5) a la mayoría de las enfermedades del tejido conjuntivo que los hombres: lupus eritematoso sistémico 9:1, escleroderma 3:1, artritis reumatoide 3:1, síndrome de Sjögren 9:1, hepatitis crónica activa 9:1, cirrosis biliar primaria 9:1, etc. No hay explicación para esta diferencia sexual, pero estudios clínicos y experimentales tienden a incriminar a las hormonas sexuales femeninas más que a los genes asociados al cromosoma X.

Al igual que en LES humano, los estudios en modelos murinos implican a las hormonas sexuales como factores aceleradores en la expresión del padecimiento (6). Los ratones de la cepa B/W espontáneamente producen células LE y anticuerpos contra ácidos nucleicos, desarrollan glomerulonefritis mediada por complejos inmunes asociada a depósitos de DNA, inmunoglobulinas y complemento; existe diferencia significativa en la ocurrencia sexual: las hembras tienen inicio temprano y ma-

por severidad de las manifestaciones lúpicas al compararlas con los machos, correlacionando estos hallazgos con la aparición temprana de anticuerpos IgG contra DNA y RNA (7). Al efectuar estudios de castración y reemplazo hormonal en esta cepa de ratones, Roubinian y cols. han sido capaces de demostrar que la castración de los machos provoca un patrón acelerado en la expresión del padecimiento de manera similar al que se presenta en las hembras: desarrollan mayor proporción de autoanticuerpos, enfermedad por complejos inmunes y uremia; aunque la castración de las hembras no produce mejoría sensible de lupus, la administración de andrógenos (testosterona o dihidrotestosterona) retarda la aparición de los fenómenos autoinmunes tanto en las hembras como en los ratones machos castrados (8,9,10).

Estos resultados están de acuerdo con los efectos conocidos de los andrógenos y estrógenos sobre la respuesta inmune normal; en general, la reactividad inmunológica se encuentra facilitada en las hembras, éstas poseen mayores concentraciones de inmunoglobulinas, producen mejores respuestas primarias y secundarias de anticuerpos, son más resistentes a la inducción de fenómenos de tolerancia, tienen capacidad aumentada para la inmunidad mediada por células y son más efectivas en el rechazo de tumores y homoinjertos, además, presentan mejo-

res respuestas en cultivos mixtos de linfocitos (11,12,13,14).

Talal y cols., estudiando otro modelo de lupus murino, la cepa MRL-lrp/lrp, ha encontrado que la administración de andrógenos también suprime los fenómenos de autoinmunidad (15,16).

Sin embargo, permanecen una serie de preguntas centrales: ¿Cuál es el papel de la cromatina sexual? ¿Existe interacción con otros factores, por ejemplo, inmunogenéticos? ¿Cuál es la razón de que hombres cariotípicamente normales desarrollen LES?, es necesario analizar la relación de los genes de histocompatibilidad controlando o influenciando la predilección sexual de ciertas enfermedades. Recientemente se ha descrito la cepa de ratones BXSB, cuyos machos espontáneamente desarrollan un síndrome autoinmune fulminante de tal manera que más del 50% fallecen antes de los 6 meses de edad, principalmente por glomerulonefritis mediada por complejos inmunes, mientras que las hembras muestran la misma patología aproximadamente 1 año después; estudios genéticos han indicado que esta especificidad ligada al macho está asociada con el cromosoma Y obtenido originalmente del progenitor y por otra parte, estudios de castración en machos y hembras de esta cepa para determinar si existe mediación hormonal, han dado resultados negativos (17,81,19).

Otro aspecto interesante de la inmunoendocrinología, es el papel de la interleucina 2 (IL-2) en autoinmunidad. Esta



substancia es obtenida de linfocitos maduros e inmaduros, o de macrófagos, pudiendo considerársele como hormona del sistema inmune; posee funciones regulatorias sobre las células T, estimula la proliferación de timocitos, provee actividad de ayuda para la producción de anticuerpos, facilita la inducción de células T citotóxicas y promueve la proliferación de linfocitos T de ayuda y citotóxicos en cultivos prolongados.

Se ha demostrado deficiencia de IL-2 en todas las cepas autoinmunes susceptibles (20), siendo más notable en ratones MRL-lrp/lrp quienes desarrollan la más severa expresión de lupus. Talal y cols. (21), han demostrado que la adición de andrógenos en cepas B/W mantiene niveles normales de actividad de IL-2, lo cual correlaciona además con respuesta preservada a mitógenos, menor nefritis por complejos inmunes y mayor supervivencia en las hembras tratadas al compararlas con controles.

De importancia primordial ha sido el hallazgo de receptores para hormonas esteroideas en el timo de varias cepas de ratones normales y autoinmunes, lo cual sugiere que las hormonas sexuales podrían influenciar mecanismos inmunes al actuar sobre el epitelio tímico o sobre los timocitos (21), sin embargo, también hay evidencia de acción estrogénica en el sistema reticuloendotelial (22) y en estudios recientes se

ha encontrado que los estrógenos retardan la depuración mientras que los andrógenos promueven la remoción de complejos inmunes de la circulación (23). Es interesante que tanto el epitelio tímico como el sistema reticuloendotelial sean sitios de acción de las hormonas sexuales debido a la influencia de estos tejidos no linfoides per se sobre la inmunorregulación; el epitelio tímico expresa antígenos Ia (productos de genes de respuesta inmune) que poseen un papel principal en la inducción de células T de ayuda y en especificidad linfocitaria; además, produce hormonas íntimamente relacionadas con la diferenciación periférica de las células T. De este modo, al influir sobre la expresión de Ia o en la producción de hormonas tímicas, las hormonas sexuales se relacionarían con la respuesta inmune a varios niveles.

Otros autores, sin embargo, se inclinan hacia la idea de que los andrógenos producen cambios en la población celular de la médula ósea y del timo y de este modo modifican la inducción de células T supresoras, es decir, se genera mayor cantidad de células supresoras en presencia de testosterona, lo cual podría explicar por qué las hembras producen mejores respuestas de anticuerpos y refuerza la idea del papel protector de los andrógenos en fenómenos de autoinmunidad (24).

Recientemente, se han demostrado la presencia de receptores de alta afinidad para estrógenos localizados en forma restrin-

gida a subpoblaciones linfocitarias humanas OKT8-positivas (predominantemente citotóxico/supresoras), que de este modo ejercerían influencia inmunomoduladora (25).

Son pocos los trabajos que abordan el estado hormonal de los pacientes masculinos con lupus eritematoso sistémico y en cuanto a los efectuados en pacientes femeninas, los resultados han sido contradictorios; en virtud de los antecedentes descritos consideramos que es necesario efectuar estudios detallados de la función hormonal así como la medición de respuestas endocrinológicas en este tipo de pacientes, lo cual ha motivado el interés en el presente trabajo.

## OBJETIVOS

Estudiar las características clínicas, genéticas y de laboratorio de 8 hombres con lupus eritematoso sistémico. Analizar la respuesta e integridad del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas antes y después de estimulación aguda con factor hipotalámico liberador de gonadotropinas (LH-RH), mediante determinaciones hormonales seriadas.

## MATERIAL Y METODOS

Los pacientes seleccionados fueron 8 hombres con LES, con 4 o más de los criterios diagnósticos propuestos por la Asociación Americana de Reumatismo (26), con edades entre 19 y 39 años (promedio de 28.1 años), sin evidencia clínica de síndrome de Klinefelter, con cariotipo, función hepática y renal normales y sin actividad clínicas de LES al momento del estudio.

Solamente 3 pacientes requerían corticoesteroides para su control (promedio de 30 mg diarios de prednisona), el resto se encontraba sin esteroide por lo menos desde 3 meses antes del estudio; un paciente ingería medicamentos antihipertensivos (alfametildopa e hidralazina) y uno más había recibido drogas inmunosupresoras (azatioprina) 3 años antes. No recibían ningún otro tipo de terapia.

Se utilizó como grupo control a 11 sujetos varones, sanos, de edades comparables.

Para la evaluación endocrina, se tomaron 2 muestras basales previas a la aplicación intravenosa en bolo de 25 µg de LH-RH en el tiempo cero, posteriormente la toma de muestras se efectuó cada 15 min. hasta la hora (27).

Se realizaron determinaciones séricas de las siguientes hormonas: foliculostimulante (FSH), luteinizante (LH), prolactina, androstendiona, testosterona, dihidrotestosterona (DHT), estrona y estradiol, cuantificándose por el método de radioinmunoensayo.

El estudio estadístico se efectuó mediante análisis no paramétrico con la prueba U de Mann-Whitney.

## RESULTADOS

Se establecieron 2 grupos de pacientes: 1) 3 con tratamiento esteroideo y 2) 5 pacientes sin tratamiento. El análisis estadístico entre ambos grupos no mostró diferencia para los niveles obtenidos de andrógenos, por lo cual se analizaron los resultados del total del grupo control y del grupo problema.

Como puede observarse en la Fig. 1, los niveles de testosterona y de dihidrotestosterona en los pacientes con LES fueron significativamente menores a los del grupo control

**EJE HIPOTALAMO — HIPOFISIS — TESTICULO  
EN HOMBRES CON LES**

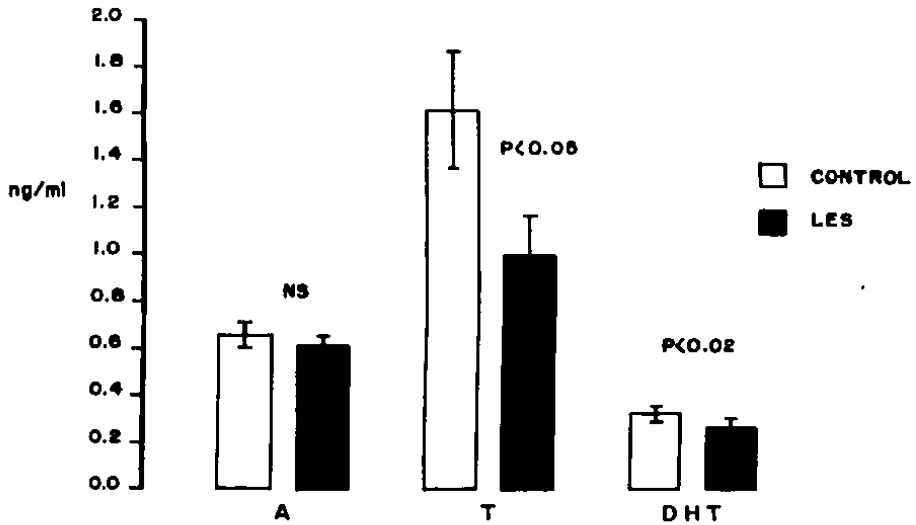


FIGURA 1

(p menor de 0.05 y de 0.02 respectivamente). Posterior a la estimulación aguda con LH-RH, la testosterona se elevó significativamente pero sin llegar a alcanzar valores normales.

Androstendiona fue normal.

En la Fig. 2, la hormona foliculoestimulante no fue diferente al grupo control. Las determinaciones basales de LH mostraron aumento significativo en los pacientes sin esteroide al compararlos con el grupo control (p menor de 0.02); los pacientes con esteroide también mostraron niveles aumentados pero ello no fue significativo. Después de estimulación aguda con LH-RH (Fig. 3), los niveles de hormona luteinizante aumentaron significativamente en los pacientes sin esteroide (p menor de 0.02), mientras que en los pacientes tratados el aumento observado fue menor.

En cuanto a estrógenos, ni estrona ni estradiol mostraron diferencias en relación al grupo control.

Intencionadamente, se excluyó del análisis estadístico a un paciente del grupo sin esteroide, debido al hallazgo de azoospermia y niveles sumamente altos de LH y FSH (29.62 y 42.39 mIU/ml) previos a la estimulación aguda con LH-RH. El estudio histopatológico de testículo demostró atrofia primaria.

**EJE HIPOTALAMO — HIPOFISIS — TESTICULO  
EN HOMBRES CON LES.**

---

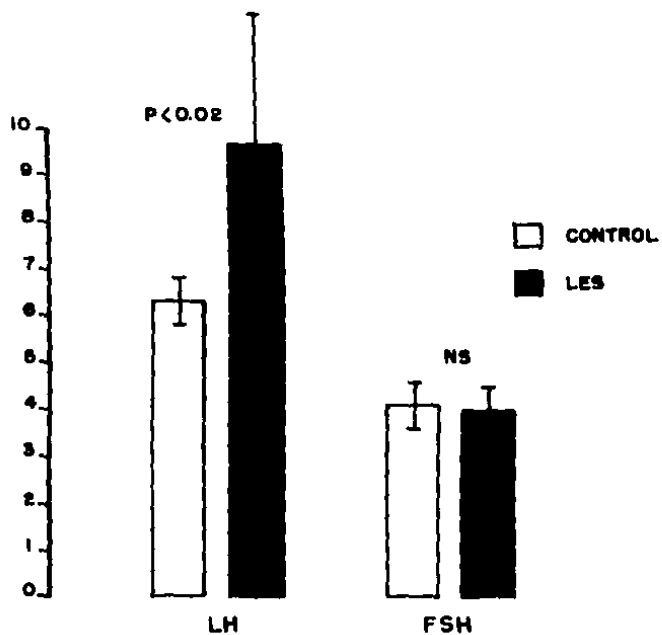


FIGURA 2



### EJE HIPOTALAMO- HIPOFISIS- TESTICULO EN HOMBRES CON LES

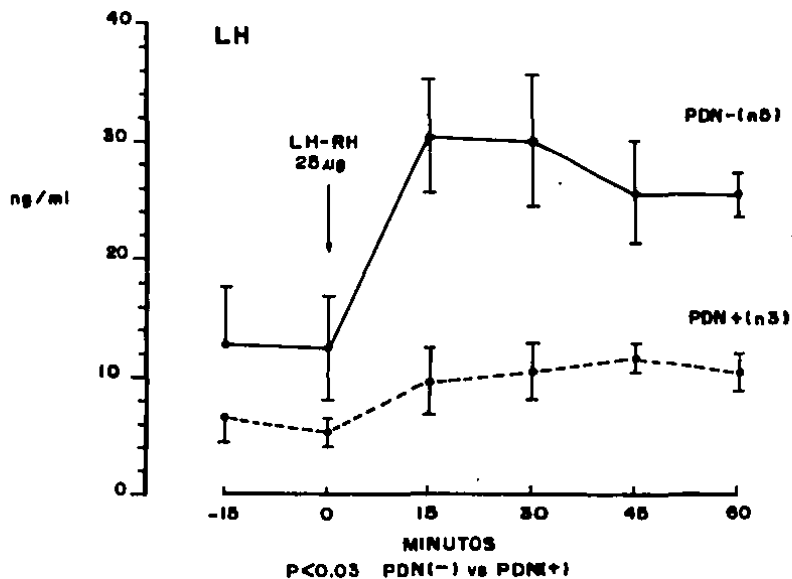


FIGURA 3

## DISCUSION

Desde hace tiempo se ha sospechado que las hormonas sexuales tienen relación con estados autoinmunes, concretamente LES, debido a la mayor incidencia en mujeres y a la discordancia de lupus encontrada en gemelos monocigóticos (28). Se ha supuesto que los estrógenos promueven el proceso de enfermedad ya que hombres con síndrome de Klinefelter frecuentemente desarrollan ginecomastia y cáncer de mama y aparentemente son más susceptibles a desarrollar lupus eritematoso sistémico (29,30,31,32). Por otra parte, la demostración de alteraciones en el metabolismo del estradiol con elevación de compuestos 16-hidroxilados en 2 de estos pacientes, sugiere la existencia de estimulación estrogénica crónica (31).

En lupus murino, estudios recientes han señalado que la castración o la administración a largo plazo de estrógenos en los machos produce expresión acelerada del padecimiento y mortalidad temprana comparable a las hembras (8); inversamente, la administración de andrógenos a hembras castradas, incluso tardíamente, retarda la producción de autoanticuerpos y glomerulonefritis (9).

En cuanto a estudios en humanos, son pocos los trabajos que abordan el estado hormonal de los pacientes hombres con lupus eritematoso sistémico.

Jungers y cols. (33), en un estudio de 13 mujeres con LES, unas con actividad clínica y otras sin ella, demuestran disminución de andrógenos (testosterona, DHT, dihidroepiandrosteterona y DHEAs), sin encontrar diferencia en androstendiona respecto a grupos control, concluyendo que la disminución de testosterona en estas pacientes pueda ser debida a reducción periférica disminuida de androstendiona (Fig. 4). Sin embargo, otra posibilidad para explicar el descenso de testosterona sería la existencia de mayor conversión de androstendiona a estrógenos u otros metabolitos, aunque el hecho de encontrar valores normales de estrona y estradiol permite desacrtar esta posibilidad; por otra parte, Lahita y cols. (34), recientemente han señalado aumento en la oxidación de testosterona a androstendiona en mujeres con LES, lo cual explicaría también el fenómeno.

En otro estudio (35), las determinaciones basales de andrógenos, LH y FSH en 12 pacientes masculinos con LES no mostraron diferencias respecto a grupos control; cabe puntualizar que todos tenían evidencia clínica de actividad, 11 cursaban con insuficiencia renal y 10 recibían esteroides a dosis variables lo cual hace no valorables estos resultados.

Inman y cols. (36,37), estudiando 8 hombres con LES y sin tratamiento, encuentra elevación sérica de estrona y estradiol

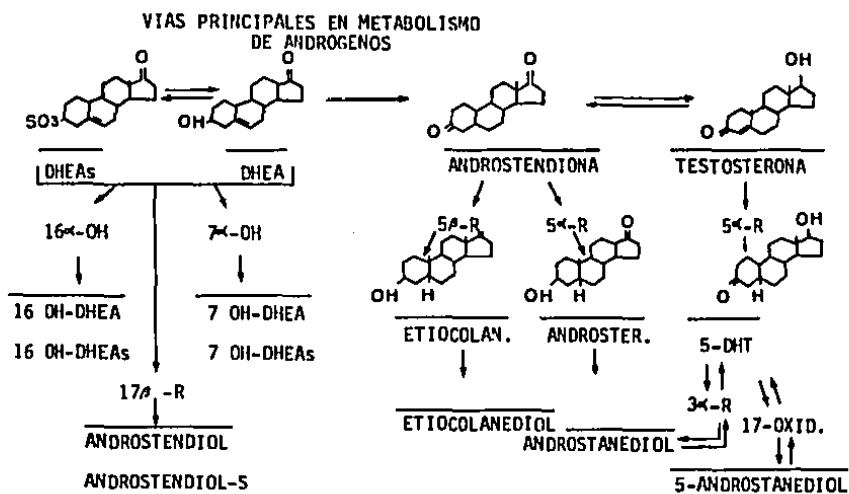


FIGURA 4.

en 4, testosterona disminuída y LH elevada en 1 paciente y en uno más elevación de LH y FSH, proponiendo la existencia de una relación estradiol/testosterona aumentada para el grupo total de pacientes comparado al grupo control.

Aún cuando la determinación de estrógenos en mujeres con LES se ha reportado normal (38), Lahita y cols. demuestran elevación de metabolitos 16-alfa-hidroxilados que retienen actividad estrogénica importante y de este modo contribuyen a la existencia de estimulación estrogénica crónica, confinándose estos hallazgos a grupos de pacientes con lupus eritematoso sistémico al compararlos con otro tipo de padecimientos (5, 39,40,41,42).

Mientras que estos y otros estudios han demostrado claramente los efectos opuestos e importantes de andrógenos y estrógenos, han arrojado poca luz sobre la identidad, origen o sitio de acción de las hormonas. La noción simplista de que las gónadas son la fuente exclusiva de los esteroides sexuales no es real puesto que se ha establecido que hay formación de andrógenos y estrógenos biológicamente activos en tejidos periféricos, a través de precursores inactivos provenientes de las gónadas y/o suprarrenales, tanto en hombres como en mujeres (43).

En nuestro estudio, a diferencia de los comentados anteriormente, hemos encontrado disminución significativa de

testosterona y de dihidrotestosterona, lo cual podría intentar explicarse de la siguiente manera:

- a) Por alteración adrenal. Principalmente mediante 2 mecanismos, a saber: por aumento de la conversión de androstendiona a otros metabolitos o, por conversión exagerada de testosterona a androstendiona. Sin embargo, es conveniente recordar que la producción suprarrenal de testosterona circulante sólo alcanza el 5% del total en el hombre, es decir, la contribución adrenal es pequeña; aún cuando no se efectuó medición de dihidroepiandrosterona y de la fracción sulfatada, éstos son metabolitos de origen adrenal con actividad androgénica intrínseca mínima (44). El hecho de encontrar niveles normales de androstendiona nos permite deducir, hasta cierto punto, que no hay deficiencia adrenal y tampoco existe conversión exagerada de testosterona, ya que además la relación androstendiona-testosterona y viceversa se ha demostrado normal en otros estudios (34,36).
- b) Por alteración testicular. Esta hipótesis se apoya por el hallazgo de niveles séricos aumentados de hormona luteinizante, ya que la testosterona ejerce retroalimentación negativa para la secreción de esta hormona; la corroboración de afección testicular depende de estudios selectivos de esta función, mediante estimulación con gonadotrofinas, es-

tudio de espermatogénesis, etc.

Cuando se administra LH-RH a hombres, se estimula la secreción de hormonas luteinizante, foliculoestimulante, testosterona y otras (27). La administración intravenosa en bolo produce liberación significativa de LH sin que exista incremento notable de FSH, mientras que la infusión prolongada de LH-RH sí eleva la secreción de ambas hormonas. Nuestros hallazgos no difieren de lo normal ya que la determinación de FSH no fue distinta al grupo control, lo cual indirectamente señala la integridad y capacidad de respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas en nuestros pacientes (45). Es de notar que la elevación de hormona luteinizante en nuestros pacientes, posterior a estimulación aguda con factor hipotalámico no alcanzó el incremento promedio máximo esperable (43.2 vs. 58.2 mIU/ml) en sujetos normales (45), lo cual podría sugerir bloqueo hipotalámico "parcial" para la liberación de esta hormona; al respecto, cabe señalar la presencia en el tejido hipotalámico de receptores para testosterona, DHT y estradiol, de alta afinidad, lo cual sugiere la existencia de un circuito cerrado ultracorto de acción dentro del hipotálamo, en conexión o bajo influencia de otras áreas cerebrales, prostaglandinas, etc (4,44).

El LH-RH producido endógenamente parece tener efecto primigenio sobre la sensibilidad de la hipófisis, necesario no sólo para la estimulación en la liberación de gonadotropinas sino

también para mantener niveles relativamente bajos de LH y FSH.

La retroalimentación negativa ejercida por testosterona aparentemente es una combinación de efectos: por relación directa o bien, indirectamente a través de de la conversión intracelular de testosterona a DHT y estradiol.

Cualesquiera fuese la causa de la disminución androgénica, esto produce desequilibrio entre andrógenos y estrógenos, lo cual, aunado a las alteraciones descritas en el metabolismo de estrógenos en humanos y los hallazgos relatados en lupus murino, al igual que la estimulación estrogénica crónica, sugieren que la disminución de andrógenos juegue también un papel relevante en la expresión y desarrollo de lupus eritematoso sistémico en el hombre.



## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Olsinick A. Family studies in systemic lupus erithematosus. Arth & Rheum 1969, 12(1):10-16.
- 2.- Reinertsen JL, Klippel JH, Johnson AH. B-lymphocyte alloantigens associated with systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 1978 299:515-518.
- 3.- Screpanti I, Gulino A, Pasqualini JR. The fetal thymus of guinea pig as an estrogen target organ. Endocrinology 1982, 111:1552-1561.
- 4.- Baxter JD, Funder JW. Hormone receptors. N Engl J Med 1979, 301(21):1149-1161.
- 5.- Lahita RG, Bradlow HL, Fishman J, Kunkel HG. Abnormal estrogen and androgen metabolism in the human with systemic lupus erythematosus. Am J Kid Dis 1982 II(1),Suppl 1:206-211.
- 6.- Roubinian JR, Papoian R, Talal N. Androgenic hormones modulate autoantibody responses and improve survival in murine lupus. J Clin Invest 1977, 59:1066-1070.
- 7.--Lambert PH, Dixon FJ, Pathogenesis of the glomerulonephritis of NZB/NZW mice. J Exp Med 1968, 127:507-522.
- 8.- Roubinian JR, Talal N, Greenspan JS, Goodman JR, Siiteri PK. Effect of castration and sex hormone treatment on survival, antinucleic acid antibodies and glomerulonephritis in (NZB/NZW)F1 mice. J Exp Med 1978, 147:1568-1583.

- 9.- Roubinian JR, Talal N, et al. Delayed androgen treatment prolongs survival in murine lupus.  
J Clin Invest 1979, 63:902-911.
- 10.- Roubinian JR, Talal N, Siiteri PK, Sadakian JA. Sex hormone modulation of autoimmunity in NZB/NZW mice.  
Arth & Rheum 1979, 22(11):1162-1169.
- 11.- Cohn DA. High sensitivity to androgen as a contributing factor in sex differences in the immune response.  
Arth & Rheum 1979, 22(11):1218-1233.
- 12.- Stern K, Davidsohn I. Effect of estrogen and cortisone on immune hemantibodies in mice of inbred strains.  
Am J Med 1955, 74:479-484.
- 13.- Masi AT, Kaslow RA. Sex effects in systemic lupus erythematosus. Arth & Rheum 1978, 21(3):306-309.
- 14.- Paavonen T, Andersson LC, Adlercreutz H. Sex hormone regulation of in vitro immune response.  
J Exp Med 1981, 154:1935-1945.
- 15.- Talal N. Sex hormones and systemic lupus erythematosus.  
Arth & Rheum 1981, 24(8):1054-1056.
- 16.- Shear HL, Wofsy D, Talal N. Effects of castration and sex hormones on immune clearance and autoimmune disease in MRL/Mp-lrp/lrp and MRL/Mp-+/+ mice.  
Clin Immunol Immunopathol 1983, 26:361-369.

- 17.- Eisenberg RA, Izui SH, McConahey P, Hang L, Peter CJ, Theofilopoulos A, Dixon FJ. Male determined accelerated autoimmune disease in BXSB mice: transfer by bone marrow and spleen cells. *J Immunol* 1980, 125(3):1032-1036.
- 18.- Eisenberg R, Dixon FJ. Effect of castration on male determined acceleration of autoimmune disease in BXSB mice. *J Immunol* 1980, 125(5):1959-1961.
- 19.- Lahita RG, Chiorazzi N, Gibosky A, Winchester RJ, Kunkel KG. Familial systemic lupus erythematosus in males. *Arth & Rheum* 1983, 26(1):39-44.
- 20.- Wofsy D, Dauphinee MJ, Kipper SB, Talal N. Deficient interleukin-2 activity in MRL/Mp-lrp/lrp and C57BL/6J mice bearing the lrp gene. *J Exp Med* 1981, 154:1671-1680.
- 21.- Talal N, Dauphinee MJ, Wofsy D. Interleukin-2 deficiency, genes and systemic lupus erythematosus. *Arth & Rheum* 1982, 25(7):838-842.
- 22.- Nicol T, Vernon-Roberts B, Quantock DC. Estrogenic and anti-estrogenic effects of oestriol, 16-epioestriol, 2-methoxyoestrone and 2-hydroxyoestradiol, -17-beta on the reticuloendothelial system and reproductive tract. *J Endocrinol* 1966, 35:119-120.
- 23.- Shear HL, Roubinian JR, Gil P, Talal N. Clearance of sensitized erythrocytes in NZB/NZW mice. Effects of castration and sex hormones treatment. *Eur J Immunol* 1981, 11:776-780.

- 24.- Weinstein Y, Berkovich Z. Testosterone effect on bone marrow, thymus, and suppressor T cells in the (NZB/NZW)F1 mice: its relevance to aut immunity.  
J Immunol 1981, 126(3):998-1001.
- 25.- Cohen JHM, Danell L, Cordier G, Saez S, Revillard JP. Sex steroid receptors in peripheral T cells: absence of androgen receptors and restriction of estrogen receptors to OKT8-positive cells.  
J Immunol 1983, 131(6):2767-2771.
- 26.- Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, Kulka JP, Ropes MW, Shulman LE, Wallace SL. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.  
Bull Rheum Dis 1971, 21:643-648.
- 27.- González-Bárcena D, Kastin AJ, Arimura A, Bermúdez JA, Lee D, Ruelas J, Schally AV. Effects of synthetic LH-RH administered by different routes.  
International Congress series No. 263, 1972.
- 28.- Yocum MW, Grossman J, Waterhouse CH, Abraham GN, May AG, Condemi JJ. Monozygotic twins discordant for systemic lupus erythematosus,  
Arth & Rheum 1975, 18(3):193-199.
- 29.- Ortiz-Neu C, Leory EC. The coincidence of Klinefelter's syndrome and systemic lupus erythematosus.  
Arth & Rheum 1969, 12(3);241-246.

- 30.- Landwirth J, Berger A. Systemic lupus erythematosus and Klinefelter's syndrome.  
Am J Dis Child 1973, 126:851-853.
- 31.- Stern R, Fishman J, Brusman H, Kunkel HG. Systemic lupus erythematosus associated with Klinefelter's syndrome.  
Arth & Rheum 1977, 20(1):18-22.
- 32.- Michalsky JP, Snyder SM, McLeod BL, Talal N. Monozygotic twins with Klinefelter's syndrome discordant for systemic lupus erythematosus and m symptomatic myasthenia gravis.  
Arth & Rheum 1978, 21(3):306-309.
- 33.- Jungers P, Nahoul K, Pelissier C, Dougados M, Tron F, Bach JF. Low plasma androgens in women with active or quiescent systemic lupus erythematosus.  
Arth & Rheum 1982, 25(4):454-457.
- 34.- Lahita RG, Kunkel HG, Bradlow HL. Increased oxidation of testosterone in systemic lupus erythematosus.  
Arth & Rheum 1983, 26(12):1517-1521.
- 35.- Stahl NI, Decker JL. Androgenic status of males with systemic lupus erythematosus. Arth & Rheum 1978, 21:665-668.
- 36.- Inman RD, Jovanovic L, Longcope CH. Systemic lupus erythematosus in the male: a genetic and endocrine study.  
Arth & Rheum 1979, 22:624.
- 37.- Inman RD, Jovanovic L, Markenson J, Longcope CH, Dawood Y, Lockshin M. Systemic lupus erythematosus in men: genetic

and endocrine features.

Arch Intern Med 1982, 142:1813-1815.

- 38.- Steinberg AD, Melez KA, Raveche ES, Reeves JP, Boegel W, Smathers P, Taurog JD, Weinlein L, Duvic M. Approach to the study of the role of sex hormones in autoimmunity. Arth & Rheum 1979, 22(11):1170-1176.
- 39 - Lahita RG, Bradlow HL, Kunkel HG, Fishman J. Alterations of estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus. Arth & Rheum 1979, 22(11):1195-1198.
- 40.- Fishman J, Martucci CH,. Biological properties of 16a-hydroxyestrone: implications in estrogen physiology and pathophysiology. J Clin Endocrinol Met 1980, 51:611-615.
- 41.- Lahita RG, Bradlow HL, Kunkel HG, Fishman J. Increased 16a-hydroxylation of estradiol in systemic lupus erythematosus. J Clin Endocrinol Met 1981, 53:174-178.
- 42.- Lahita RG, Bradlow L, Fishman J, Kunkel HG. Estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus: patients and family members. Arth & Rheum 1982, 25(7):843-846.
- 43.- Siiteri PK. Sex hormones production and action. Arth & Rheum 1979, 22(11):1284-1294.
- 44.- Felig PH, Baxter JD, Broadus AE, Frohman L. Endocrinology and metabolism. McGraw-Hill Ed., 1981, pp631-635.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

29.

45.- Bermúdez JA, Kastin AJ, Schalch D, Lee D, Pérez-Pasten E, González-Bárcena D, Arzac P, Schally AV. Hormonal responses to synthetic LH-RH in prepubertal, pubertal and adult human males.

Endocrine Res Commun 1974, 1(586):477-493.