

11237
26/25



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL CENTRAL NORTE DE CONCENTRACION NACIONAL

" PETROLEOS MEXICANOS "

**"ASPECTOS INMUNOLOGICOS DE LA
DIABETES MELLITUS JUVENIL "**

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de:

LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

P R E S E N T A:

DR. URIEL LEONARDO CAMELA ESPINOSA

México, D. F.

1988

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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
OBJETIVOS	7
UNIVERSO DE TRABAJO Y CRITERIOS DE INCLUSION	8
METODOLOGIA	9
RESULTADOS	12
COMENTARIOS Y DISCUSION DE RESULTADOS	14
CONCLUSIONES	21
BIBLIOGRAFIA	22

ASPECTOS INMUNOLOGICOS DE LA DIABETES MELLITUS JUVENIL

INTRODUCCION

La diabetes mellitus es la enfermedad metabólica endocrina más frecuente en los niños (1). El riesgo de desarrollar diabetes tipo I es menor del 2% en población mundial (2). En México no existe un estudio adecuado donde se hable de la incidencia real, -- aunque se ha calculado aproximadamente en menos del 1% en población adscrita a hospitales (2).

La definición de diabetes tipo I (dependiente de insulina o IDDM), anteriormente llamada juvenil, es aquella diabetes que cursa con niveles bajos o ausentes de insulina endógena circulante y con instalación en etapas tempranas de la vida, aunque puede aparecer a cualquier edad (3). Alrededor del 50% de los pacientes son diagnosticados antes de los 21 años de edad, con un pico mayor de incidencia en la pubertad, y generalmente con un inicio brusco con hiperglucemia, la cual suele ser severa y de rápida progresión a la cetoacidosis.

Es muy nuevo el concepto de que la diabetes mellitus no es una enfermedad única, sino un síndrome clínico caracterizado, -- además de la elevación de la glucosa en ayunas, por el desarrollo de cambios micro y macrovasculares y neuropatías a largo plazo, lo que ha llevado a numerosas investigaciones sobre la epidemiología, patogenia, etiología y genética de los estados clínicos diabéticos (4). De estas investigaciones se ha derivado el conocimiento de las asociaciones de diversos procesos de tipo autoinmune a la diabetes, y de hecho se le considera que forma parte de un cortejo de enfermedades o procesos autoinmunes que se van expresando en forma progresiva a través de los años (5). Dentro de estos procesos autoinmunes se ha encontrado la influencia del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (HMC), así como la formación de anticuerpos linfocitotóxicos con disfunción de subpoblaciones de linfocitos T como resultante -- más importante de la formación de éstos.

El HMC, localizado en el brazo corto del cromosoma 6, incluye al sistema de Antígenos Linfocitarios Humanos (HLA). El sistema HLA abarca dos tipos de moléculas: la clase I, que comprende los productos de los loci HLA-A, -B y -C, y se expresan en todas las células nucleadas; tienen como función participar en el reconocimiento específico de células infectadas por virus y de células tumorales, por los linfocitos T citotóxicos.

La clase II, incluida en la región D, se compone de moléculas distribuidas ampliamente en la superficie de los macrófagos, algunas subpoblaciones de linfocitos y otras células que participan en la respuesta inmunológica.

La función de estas moléculas es unirse a otros autoantígenos y antígenos extraños para ser presentados por el macrófago y ser reconocidos por los linfocitos T cooperadores y supresores. La región D es la región de los genes Ir (respuesta inmunológica) y se divide a su vez en tres subregiones: -DP, -DQ y -DR, cada una contiene al gene que codifica para las cadenas alfa y beta de las moléculas clase II. El HMC incluye genes que codifican para los productos clase III, que comprende a los factores C2, C4 y Bf del complemento (2).

Los productos de estos genes son proteínas que se detectan en la superficie de las células corporales y que hacen que el sistema inmune de un individuo sea capaz de diferenciar sus propias células de las células extrañas. Cada locus HLA de la población consta de múltiples alelos, cada uno de los cuales produce una proteína específica. La combinación específica de los alelos que se produce en un determinado cromosoma, se denomina haplotipo. Cada individuo posee dos haplotipos HLA, uno heredado del cromosoma materno y otro del cromosoma paterno. Por ejemplo: el cromosoma 6 heredado de la madre puede presentar un alelo número 2 en el locus A, un alelo número 8 en el locus B, un alelo número 12 en el locus C y un alelo número 3 en el locus D; mientras que en el cromosoma heredado del padre puede presentar alelos 3, 7, 12 y 4 para los locus A, B, C y D respectivamente.

Con el fin de comprender el significado de estas relaciones, se hace necesario entender el término genético de ENLACE. El enlace en genética, significa la presencia en estrecho contacto de los locus genéticos en un mismo cromosoma. Puesto que todos los locus HLA se localizan en el cromosoma 6, todos están entrelazados entre sí.

Este enlace puede ser más o menos intenso, dependiendo de la cercanía de los genes entre sí. Si se encuentran distantes en el cromosoma, es probable que se produzca un mecanismo de recombinación entre ellos y que se transmitan en un patrón independiente. Estos genes se consideran como débilmente enlazados. Por otra parte, cuando los genes se encuentran en una proximidad estrecha en el mismo cromosoma, casi invariablemente serán transmitidos al hijo en la misma combinación en la que fueron heredados y de esta forma se dice que están íntimamente enlazados. El término ENLACE se refiere únicamente a la proximidad de los locus genéticos. No se refiere, -- por el contrario, a los alelos específicos de estos locus. Los locos HLA-A y -B se encuentran enlazados en todos los individuos, independientemente de los alelos específicos presentes en dichos locos.

Teóricamente, los diversos alelos de los locus A, B, C y D deberían estar distribuidos en forma independiente en la población. Es decir, si un individuo determinado presenta un alelo concreto en el locus A, este no debería afectar al alelo del locus B. Esta distribución independiente debería estar presente, puesto que ha habido tiempo suficiente en la evolución humana como para que se produzcan entrecruzamientos entre todos los locus HLA, de modo que los alelos se encuentren en forma anárquica. Sin embargo en el sistema HLA, tan distribución anárquica no se encuentra. Por ejemplo: si un cromosoma presenta un alelo número 8 en el locus B (-B8), existe una elevada probabilidad de que también se presente un alelo particular denominado Dw3, en el locus D. La existencia de tal relación concreta entre dos alelos específicos se denomina DESEQUILIBRIO DE ENLACE.

Se desconoce el motivo de este desequilibrio de enlace. Existen al menos dos posibles explicaciones: a) En primer lugar, la mutación que dió lugar al alelo Dw3 pudo producirse en un cromosoma que contenía el alelo -B8 sin que haya transcurrido suficiente tiempo como para que se produzcan entrecruzamientos que distribuyan estos dos alelos en forma anárquica en la población. Las consideraciones genéticas acerca de la frecuencia de entrecruzamientos, hacen esta hipótesis poco sostenible. b) La segunda hipótesis consista en que la existencia de esta combinación origine cierta ventaja selectiva de estos alelos específicos. Es probable que, si uno hereda el alelo -B8 en el locus B, su supervivencia se vea favorecida si también hereda simultáneamente el alelo Dw3 en el locus D. Esto produciría una presión selectiva que potenciaría la asociación entre -B8 y Dw3 en la población.

La importancia del sistema HLA en la genética de las enfermedades endócrinas humanas, se deriva de las observaciones de que ciertos alelos de los locus HLA predisponen al individuo al padecimiento de determinadas enfermedades específicas. Se detectan alelos HLA específicos con elevada frecuencia en ciertas enfermedades endócrinas que incluyen la diabetes mellitus de instalación juvenil. Existen al menos 50 genes que afectan en forma significativa la función endócrina. La mutación de estos genes provoca disfunciones endócrinas que se manifiestan a distintos niveles fisiológicos que influyen en la diferenciación glandular y las neoplasias, la síntesis, secreción y transporte de hormonas y la acción hormonal a nivel de la célula diana. A medida que se vayan identificando más productos genéticos endócrinos, se dispondrá de un mayor número de "marcadores" para el estudio de los enlaces con el fin de elaborar el mapa de los cromosomas humanos.

Conociendo las diversas funciones de los productos codificados por el HMC, cabe esperar qué padecimientos con alteraciones de la respuesta inmunológica pueden estar relacionadas con ellas. Se ha propuesto que la diabetes dependiente de insulina es un padecimiento autoinmune en el cual se producen anticuerpos dirigidos contra el páncreas, destruyendo así la célula beta.

Desde 1973 se encontró una relación entre la diabetes tipo I, y la presencia de HLA-B8 (7); posteriormente se demostró la asociación con HLA-B15 (8). Más adelante se encontró una asociación más intensa con los alelos HLA-DR3 y -DR4. Así mismo el alelo HLA-DR2 se encuentra significativamente disminuido en estos pacientes, por lo que se le ha asociado con resistencia (9). También se sabe que individuos heterocigotos -DR3/-DR4 manifiestan enfermedad con mayor severidad e inician más tempranamente que los homocigotos -DR3 o -DR4. Estos hallazgos se han confirmado en población abierta, en ciertos grupos étnicos y en familias (10).

En poblaciones caucásicas de Norteamérica y Europa se ha encontrado incremento de los antígenos -B8, -B15 y -B10, así como de -DR3 y -DR4. En cambio en japoneses se ha indicado una serie de asociaciones como -B5, -Bw22, -Bw52, -Cw4, -DR3 y -DR4, y aunque en un estudio se señala al -DR8, enfatizando que este alelo se encuentra codificando a este antígeno, y no el -DR3, es indudable que en todos los grupos étnicos explorados están involucrados el -DR3 y/o -DR4. En Mexicanos solo se han efectuado 3 estudios, los cuales se realizaron en individuos residentes en Estados Unidos y nacidos en este país, y que a pesar de que puede dar cierta noción acerca ---

del perfil genético del padecimiento en esta población, no puede extrapolarse a los individuos nacidos y residentes de México, ya que los primeros tienen una mezcla caucásica.

Los antígenos -DR3 y -DR1 están claramente asociados -- con otros padecimientos autoinmunes. El -DR3 aparece en tiroiditis autoinmune, enfermedad de Addison, enfermedad de Graves, Lupus eritematoso, y síndrome de Sjögren entre otros. Por su parte -DR1 está involucrado en la artritis reumatoide del adulto y el pénfigo vulgar.

En cuanto a la producción de autoanticuerpos, se ha visto que un alto porcentaje de individuos enfermos presentan autoanticuerpos contra células de los islotes de Langerhans durante el período de instalación de la enfermedad. Estos anticuerpos son de clase Igg y la mayoría fijan complemento. Además se ha observado de -- que reaccionan predominantemente con células B, lo que podría explicar la disminución en la función de éstas, así como la destrucción del tejido. La presencia de anticuerpos contra los islotes se ha asociado a los alelos -DR3 y -BB. También existen anticuerpos dirigidos contra insulina, asociados a un aumento de -B15, -Cw3, así como -DR4 y una disminución de -BB (11).

Por otro lado, se ha observado un exceso de autoanticuerpos microsomales tiroideos en hermanos no afectados que comparten el haplotipo HLA con los enfermos, lo que sugiere que la autoinmunidad a tiroides congrege con el mismo HLA. Además de estos, también se han encontrado anticuerpos contra las células de tejido gástrico, -- tejido adrenal y algunos casos contra células pituitarias.

En muchos casos con pacientes de diabetes tipo I como en modelos experimentales, hay anticuerpos linfocitotóxicos (12,13). Esto ha sido demostrado tanto en parientes sanos consanguíneos como en no consanguíneos de pacientes con diabetes tipo I, por lo que los autores han propuesto que los responsables de este efecto podrían ser los agentes ambientales, particularmente los virus. Por otra parte la presencia de anticuerpos linfocitotóxicos dirigidos contra la población supresora, así como la presencia de linfo toxinas podrían explicar los bajos niveles de células T supresoras (TS) observadas en algunos pacientes (13), aunque los resultados de los estudios en relación al nivel de la población supresora son contradictorios, ya que se han señalado niveles normales o aumentados de células TS en pacientes en comparación con testigos sanos.

Los anticuerpos linfocitotóxicos pueden ser de dos tipos: los aloanticuerpos y los autoanticuerpos. Los primeros son de clase IgG y reaccionan a temperaturas entre 22° y 37°C. Los autoanticuerpos parecen ser de tipo IgM principalmente y por ser de menor afinidad, reaccionan a temperaturas más bajas (entre 4° y 15°C). Finalmente, se desconoce el significado biológico de estos anticuerpos - in vivo; así mismo se desconoce sin el fenómeno de autoinmunidad es en este padecimiento primario o es efecto de la misma enfermedad.

Por otro lado, la presencia de diabetes tipo I, debe alertar al clínico sobre la posibilidad de afectación de otras glándulas, sobre todo de la tiroides, ya que hay varios estudios que demuestran que la asociación de diabetes y enfermedad autoinmune del tiroides es muy grande. De 85 pacientes estudiados en una clínica especializada en diabetes juvenil, 3 se hicieron hipotiroideos y dos tirotóxicos. Además se encontró evidencia de hipotiroidismo primario en 11 niños que presentaron determinaciones elevadas de TSH y anticuerpos tiroideos identificables. Así mismo debe vigilarse a los hermanos de los pacientes con diabetes juvenil, -- por la posibilidad de padecer enfermedad autoinmune órgano-específica (14).

OBJETIVOS

De acuerdo a lo comentado anteriormente, los objetivos que se plantean en el presente trabajo son: a) Primeramente conocer los alelos HLA de que son portadores los pacientes diabéticos insulino-dependientes, así como las subclases de cada uno de ellos, sobre todo del locus D. b) Comparar los resultados de éstos con los reportes existentes en la literatura mundial. c) Determinar la importancia de las asociaciones descritas y el tipo de evolución en relación con la edad de presentación y gravedad de la enfermedad.

Por otro lado se buscará la presencia de anticuerpos -- linfocitotóxicos asociados a la disminución o alteración de las sub poblaciones de linfocitos cooperadores y supresores asociados a la diabetes, y compararlos también con los reportes existentes en la bibliografía mencionada.

Mediante la cuantificación de hormonas tiroideas circulantes en sangre periférica así como de TSH, y ocasionalmente de el uso del gammagrama tiroideo, se determinará si existe disfunción de la glándula tiroidea y el tipo de ésta, dada la asociación ya referida, y se buscará también la presencia de anticuerpos antitiroideos.

UNIVERSO DE TRABAJO Y CRITERIOS DE INCLUSION

El estudio se efectuó en pacientes pediátricos de ambos sexos, los cuales tienen diagnóstico de diabetes insulino-dependiente, así como ser derechohabientes del sistema Médico de Petróleos Mexicanos; prácticamente no existieron factores de exclusión, salvo los requisitos mencionados en universo de trabajo.

METODOLOGIA

Se estudiaron 9 pacientes, 3 del sexo femenino (33.3%) y 6 del sexo masculino (66.6%), con edades de 9 a 14 años al momento de iniciar el estudio (promedio de 11.5 años). La edad mínima de inicio de la enfermedad fue de 4 años y la máxima de 12 años, con un promedio de 9.1.

A todos los pacientes se les realizó determinación de antígenos HLA, cuantificación de linfocitos T y subpoblaciones de éstos, así como búsqueda de autoanticuerpos linfocitotóxicos y perfil tiroideo con anticuerpos antitiroideos.

En algunos pacientes se determinaron anticuerpos contra células parietales gástricas, anti-islotos pancreáticos beta y prueba de reserva hipofisiaria. Por problemas de carácter técnico y de tiempo, no fué posible determinar los anticuerpos anti-islotos en todos los pacientes; éstos se encuentran actualmente en proceso y podrá contarse con ellos más adelante para complementar este trabajo.

Las técnicas utilizadas fueron las siguientes:

1) Para la determinación de HLA, se obtuvieron 20 mls de sangre venosa, en condiciones de esterilidad, y se depositaron en un recipiente con 1000 Us/ml de heparina como anticoagulante. Esta muestra se utilizó para la determinación de clases I y II. La muestra se mantuvo a temperatura ambiente hasta el momento de procesarla. El plasma y el suero se separaron por centrifugación, guardándose inmediatamente a -70°C . La suspensión de glóbulos rojos se trató con tetracloruro de carbono y el sobrenadante del lisado también se conservó a -70°C hasta procesarse.

La tipificación de los antígenos se efectuó mediante la técnica estándar de microlinfotoxicidad (15), separando a partir de los 20 mls de sangre heparinizada los linfocitos totales, con una solución de fycoll-hypaque. Los mononucleares así obtenidos se pasaron por columnas de nylon para purificar las subpoblaciones de linfocitos T y B. Se utilizó una batería de 36 sueros anti-HLA, provenientes del departamento de Inmunogenética del ISET (Instituto de salud y Enfermedades tropicales).

Para determinar los antígenos clase I se realizó la prueba sobre los linfocitos T, y para los loci -DR y -DQ, sobre los linfocitos B. Se emplea oxina para visualizar la reacción.

La determinación de complotipos se realizó mediante electroforesis e inmunofijación para C1 y el factor B. En este método, las muestras de suero o plasma se separaron por electroforesis en gel de agarosa. Las bandas de C1 y factor B se visualizaron al reaccionar con antisueros específicos para cada uno de los alelos. Los gels se lavan, se secan y se tiñen con un colorante para proteínas. La tipificación de C2 se hizo por isoelectroenfoque en gel de poliacrilamida; Las proteínas se visualizaron revelando con una capa de glóbulos rojos de carnero sensibilizado. La enzima GLO-1 se determina por electroforesis en gel de acetato de celulosa a partir del lisado de glóbulos rojos obtenidos de la muestra con EDTA (Ácido Etilendiamida Tetraacético Cálcico Disódico). La enzima se revela con su sustrato.

La determinación de anticuerpos linfocitotóxicos contra poblaciones de células T y B se realizó por microtoxicidad (13), consistente en que los linfocitos T y B a una concentración de 2000 cel/ml se incubaron con 2 ml de suero autólogo diluido 1:1, 1:2 ó 1:4 (durante media hora para T y una hora para B) y posteriormente con 4 ml complemento durante 3 hrs, tanto a 37°C como a 4°C (16); la reacción de citotoxicidad se visualizó mediante la adición de 5 µl de eosina. Como control positivo se usó suero antilinfocito, y como control negativo se usó suero de un testigo que previamente mostró no tener actividad linfocitotóxica. El nivel de anticuerpos linfocitotóxicos se determinó mediante el porcentaje de viabilidad celular.

Cuando se encontró positividad en las reacciones de sueros de pacientes o testigos contra linfocitos T a 4°C, se determinó contra qué subpoblación eran dichos anticuerpos (T4 ó T8). La técnica utilizada para esto fue: Las células totales se incubaron durante 30 min a 20°C con anticuerpos monoclonales T1 ó T8. Posteriormente la mezcla se incubó con complemento durante 90 min a 37°C. Las células lisadas se eliminan por gradiente de ficoll-hypaque. Los anticuerpos linfocitotóxicos contra las células T1 ó T8 se determinan mediante la técnica de microlinfocitotoxicidad (13).

Los linfocitos totales (T3) y sus subpoblaciones (T₁ y T₈) se determinaron mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta. Los linfocitos totales ($10^6/100$ microlitros) separados por ficoll-hypaque se incubaron a 4°C durante 30 min con 100 microlitros de anticuerpos monoclonales anti T₁ y anti T₈. Posteriormente las mezclas se incubaron en la obscuridad con 100 microlitros de un anticuerpo anti IgG humana. Los niveles de linfocitos T3 y las subpoblaciones se determinaron mediante porcentaje de células fluorescentes (17).

Para la determinación de C₁ se obtuvieron 4 mls de sangre venosa con EDTA como anticoagulante.

Para la determinación del factor B, se obtuvieron 5 mls de sangre sin anticoagulante, así como para la determinación de anticuerpos linfocitotóxicos y autoanticuerpos.

Para la determinación de C₂, se requirió de 1 ml de sangre con ACD. Las muestras se conservaron en frío hasta el momento de realizar el procedimiento.

Todos los estudios anteriormente descritos fueron realizados en el laboratorio de Inmunogenética, dependiente de la Secretaría de Salud, el cual se encuentra instalado en el Instituto de Salud y Enfermedades Tropicales (ISET).

La determinación de la función tiroidea se efectuó mediante la cuantificación de hormonas tiroideas circulantes en sangre periférica, así como hormona estimulante del tiroides, para lo cual se remitió una muestra de 6 mls de sangre venosa, sin anticoagulante, la cual se tomó en ayuno y en condiciones de esterilidad, enviándose a un laboratorio subrogado del sistema Médico de Pemex. La técnica empleada para la determinación de estas hormonas fué la de radioinmunoanálisis.

Cuando se consideró necesaria la determinación de captación de I 131, se envió al paciente a un laboratorio de Medicina Nuclear de carácter comercial subrogado también del Hospital, donde se efectuó el procedimiento de rastreo 24 horas después de haberse administrado el radiofármaco, reportándose éste como porcentaje de captación.

RESULTADOS

Los resultados encontrados de los antígenos HLA de interés, son los del locus B y D, ya que son los que más se han asociado con alteraciones en los procesos autoinmunes.

Del locus B, solo se encontró a un paciente con alelo -B8 (1/9= 11%), y ninguno con HLA-Bw15. Para el alelo -Bw6 la positividad fué del 89% (8/9 pacientes), y para el -Bw4 41.4% (4/9 pacientes).

Del locus D, solo 4/9 pacientes (44.4%) fueron positivos para el HLA-DR1 y 2/9 (22.2%) para el HLA-DR3. Es de llamar la atención que se encontraron fuertemente positivos los alelos HLA-DRw52 con 5/9 pacientes (55.5%) y HLA-DRw53 en 7/9 pacientes (77.7%), los cuales no se encuentran asociados en la literatura mundial con estos padecimientos. Sólo encontramos un individuo heterocigoto, para HLA-DR3/-DR4, que lo fué también para -DRw52/-DRw53.

Llama también fuertemente la atención la presencia de heterocigotos para -DRw52/-DRw53 en 3/9 pacientes (33.3%), y la presencia de asociación de HLA-Bw6 con HLA-DRw53 en 6/8 pacientes, para un porcentaje del 75% del total de alelos -Bw6.

La determinación de los alelos de los locus A y C no arrojaron datos significativos (ver cuadro número II).

La búsqueda de anticuerpos linfocitotóxicos fue negativa en su totalidad, de acuerdo a los valores promedio y variaciones reportadas en los laboratorios donde se efectuaron. Las subpoblaciones de linfocitos T las encontramos alteradas en un paciente (11%) en las tres líneas medidas (OKT3, OKT4 y OKT8), si bien los porcentajes de viabilidad obtenidos apenas se encuentran por debajo de los límites normales, es de mencionarse que estas alteraciones las encontramos en el paciente heterocigoto para -DR3/-DR4. En dos pacientes más se encontraron alteraciones poco significativas en subpoblaciones aisladas (1 paciente con OKT8 en 28% con normal de 29% y un paciente con OKT8 en 46%, con máximo normal de 43%), pero con el resto de las titulaciones normales.

Los perfiles tiroideos de 8 pacientes se reportaron con cifras dentro de límites normales (89%) para niveles de hormonas --circulantes. Un paciente (11%) presentó niveles de hormonas compatibles con tirotoxicosis, incluso el porcentaje de captación de I 131 se mostró aumentado. Otro paciente se encontró con captación pobre de I 131, pero con niveles de hormonas circulantes normales.

Los anticuerpos antitiroideos son negativos para 8/9 pa--cientes (89%), y en un paciente se encontraron fuertemente positi--vos los anticuerpos estimulantes de acción prolongada del tiroides--(LATS). Este mismo paciente presentó positividad para las determinaciones de autoanticuerpos contra células parietales gástricas, así como disfunción en la prueba de reserva hipofisiaria, con una disminución en la liberación de aminas adrenales, aunque hasta el momento no se han podido determinar los anticuerpos contra la corteza suprarrenal, por problemas de carácter técnico, no hallándose tampoco manifestaciones clínicas de enfermedad de Addison.

Finalmente, se efectuaron pruebas de varianza o contingencia para X^2 y posteriormente para T Student, obteniéndose una dis--persión importante, por lo que no se considera confiable la muestra estudiada, siendo el ideal un universo de trabajo de por lo menos - 49 pacientes para obtener una confiabilidad de 95% y un margen de error del 5%.

**CUADRO I : EDAD DE DIAGNOSTICO Y REQUERIMIENTOS DE
INSULINA .**

PACIENTES	EDAD ACTUAL*	EDAD DE DIAGNOSTICO*	REQUERIMIENTO INICIAL*	REQUERIMIENTO ACTUAL*
PACIENTE 1	9.3	4.1	18 Us/día	20 Us/día
PACIENTE 2	13.2	11	22.5 Us/día	22.5 Us/día
PACIENTE 3	16	12	30 Us/día	70-90 Us/día
PACIENTE 4	9	6.9	15 Us/día	30 Us/día
PACIENTE 5	9.7	9.2	17.5 Us/día	17.5 Us/día
PACIENTE 6	10	7.8	15 Us/día	35 Us/día
PACIENTE 7	13	9	15 Us/día	45 Us/día
PACIENTE 8	13	12	12 Us/día	30 Us/día
PACIENTE 9	15	11.2	52 Us/día	55 Us/día

*EDAD EN AÑOS Y MESES.

*REQUERIMIENTOS DE INSULINA NPH.
LA ADMINISTRACION ES SUBCUTANEA.

CUADRO II : DETERMINACION DE ANTIGENOS "H L A"

PACIENTES	HLA-A	HLA-B	HLA-Bw	HLA-Cw	HLA-DR	HLA-DRw	HLA-DQ	HLA-DQw	Bf
PACIENTE 1	-A2 -A29	-B18 -B61	-Bw6 --	-Cw3 -Cw5	-DR5 -DR7	-DRw52 -DRw53	-DQ2 -DQ3	-- ---	N/D
PACIENTE 2	-A11 -A24	-B39 -B49	-Bw4 -Bw6	-Cw7 --	-DR4 --	-DRw53 ---	-- --	-DQw3 ---	N/D
PACIENTE 3	-A25 -A28	-B7 -B51	-Bw4 -Bw6	-Cw7 --	-DR5 -DR7	-DRw52 -DRw53	-DQ2 -DQ3	-- ---	SS
PACIENTE 4	-A2 -A28	-B51 --	-Bw4 --	-Cw4 --	-DR4 --	-DRw53 ---	-DQ3 --	-- ---	Bf
PACIENTE 5	-A3 -A24	-B14 -B39	-Bw6 --	-Cw7 --	-DR1 -DR1	-DRw53 ---	-DQ1 -DQ3	-- ---	N/D
PACIENTE 6	-A1 -A36	-B39 -B62	-Bw6 --	-Cw3 -Cw6	-DR3 -DR4	-DRw52 -DRw53	-- --	-DQw3 ---	N/D
PACIENTE 7	-Aw24 -Aw29	-- --	-Bw47 -Bw6	-Cw3 --	-DR5 -DR8	-DRw52 ---	-- --	-- ---	N/D
PACIENTE 8	-A33 -A36	-B7 -B37	-Bw4 -Bw6	-Cw1 -Cw8	-DR3 -DR8	-DRw52 ---	-DQ3 --	-- ---	SS
PACIENTE 9	-A2 -Aw24	-B8 --	-Bw39 -Bw6	-- --	-DR1 -DR7	-DRw52 ---	-- --	-DQw1 -DQw2	N/D

CUADRO III : RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE FUNCION TIROIDEA

PACIENTES	T3	T4	T4 L	TSH	1000 PROT. HORM.	CAPT. I 131	DIAGNOSTICO
PACIENTE 1	160	7	- -	1.9	- -	- -	PERFIL NORMAL.
PACIENTE 2	156	8.5	10.9	2.7	6.7	- -	PERFIL NORMAL.
PACIENTE 3	125	7.0	4.8	1	- -	18%	BOCIO SIMPLE.
PACIENTE 4	198	7.2	7.7	2.6	4.6	2%	CAPTACION POBRE I.
PACIENTE 5	149	8.42	- -	2.0	- -	- -	PERFIL NORMAL.
PACIENTE 6	120	10.3	8.8	1.6	6.6	- -	PERFIL NORMAL.
PACIENTE 7	156	9.9	11.8	1.6	6.2	- -	PERFIL NORMAL
PACIENTE 8	365	25	25.6	0	- -	60%	BOCIO TOXICO DIF.
PACIENTE 9	143	7.7	11.7	1.7	5.0	17.1%	PERFIL NORMAL

VALORES NORMALES

75-250
nanogr.

6-12
microg

4.5-15
nanogr. mU/ml

0.5-5
microg

3.5-8

15-37%

CUADRO IV : DETERMINACION DE SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS

PACIENTES	T 3	T 4	T 8
PACIENTE 1	69%	53%	35%
PACIENTE 2	71%	54%	28%
PACIENTE 3	64%	16%	31%
PACIENTE 4	75%	52%	16%
PACIENTE 5	67%	14%	31%
PACIENTE 6	58%	37%	28%
PACIENTE 7	75%	52%	37%
PACIENTE 8	75%	45%	29%
PACIENTE 9	68%	45%	38%
VALORES NORMALES	60-78%	13-59%	29-43%

CUADRO V: RESULTADOS DE ANTICUERPOS LINFOCITOTOXICOS

PACIENTES	AUTOANTICUERPOS	
	ANTI T	ANTI B
PACIENTE 1	NEGATIVOS	NEGATIVOS
PACIENTE 2	NEGATIVOS	NEGATIVOS
PACIENTE 3	NEGATIVOS	NEGATIVOS
PACIENTE 4	NEGATIVOS	NEGATIVOS
PACIENTE 5	NEGATIVOS	NEGATIVOS
PACIENTE 6	NEGATIVOS	NEGATIVOS
PACIENTE 7	NEGATIVOS	NEGATIVOS
PACIENTE 8	NEGATIVOS	NEGATIVOS
PACIENTE 9	NEGATIVOS	NEGATIVOS

COMENTARIOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Las enfermedades endócrinas autoinmunes son un ejemplo de disfunción inmunológica órgano-específica (18). Los estudios en población y familias indican varias asociaciones genéticas con endocrinopatías autoinmunes. La más clara y fuerte de estas asociaciones es la de la diabetes tipo I con el complejo HLA, y particularmente con el locus HLA-DR; así mismo se ha encontrado que tales asociaciones genéticas son relativamente débiles, ya que tenemos que la máxima concordancia de diabetes tipo I en gemelos idénticos es del 50% (Barnett y cols, 1981) (19). En otras palabras, la posesión de genes particulares confiere únicamente susceptibilidad a la enfermedad, con requerimiento de otros factores, presumiblemente ambientales, como desencadenantes de la patogénesis (18). En pacientes con tal predisposición genética moderada, los factores de tipo viral, químico, etc. se han postulado como los principales desencadenantes de tal proceso inmune. En la figura 1, se muestra como esos factores genéticos y ambientales, por separado o en forma conjunta pueden dar lugar a enfermedad autoinmune (5).

Una de las explicaciones para la débil asociación de los antígenos HLA con la diabetes, es que los genes marcadores identificados hasta el momento, podrían no ser genes de susceptibilidad de la enfermedad actual. Esto probablemente se dé por el conocimiento incompleto del polimorfismo y complejidad de los antígenos HLA, en muchas de las asociaciones aparentemente elevadas a través de un desequilibrio de enlace entre el gene marcador identificado y el gene de susceptibilidad a la diabetes. Por ejemplo: recientemente, la más fuerte asociación con diabetes fueron los alelos -DR3, así como los alelos -B8 y -DQ (Tosi y cols. 1983). En Estados Unidos de Norteamérica la frecuencia del HLA-B8 ocurre aproximadamente en un 21% de la población general, y se ha visto que en pacientes con diabetes mellitus tipo I este porcentaje se eleva hasta el 45% (20). En este trabajo, la presencia del alelo HLA-B8 se limitó a un paciente (11%) no siendo significativa la anterior asociación con el locus HLA-DR.

Para los alelos del locus B, el HLA-Bw6 se reportó con po-
sibilidad del 89% (8/9 pacientes), y para el -Bw4 44% (4/9 pacien-
tes), lo que amerita atención, ya que en la bibliografía consultada
estos alelos no suelen ser determinantes de susceptibilidad.

En relación a la presencia de los alelos -DR3 y -DR4, el
porcentaje de presentación de nuestros pacientes fue: para -DR4 41%
(4/9 pacientes) y para -DR3 22% (2/9 pacientes), existiendo un pa-
ciente heterocigoto. Es de mencionar también un dato que nos llamó
poderosamente la atención, que los alelos -DRw52 y -DRw53, fueron
positivos en forma significativa, con 55% para el primero y 77% pa-
ra el segundo, con heterocigotos en el 33% de los casos (3/9 pacien-
tes).

En contraposición con los reportes de la literatura mun-
dial, podemos observar que en nuestros pacientes, los alelos más
frecuentes no son ni el -DR3/-DR4 ni el -B8, que si bien la muestra
tomada no es muy importante, podría dar idea de lo que podría encon-
trarse en el perfil genético de habitantes de nuestro País. Desgra-
ciadamente en nuestro medio no existe un estudio con el cual compa-
rar los resultados anteriormente comentados. Actualmente en el de-
partamento de inmunogenética del ISET se está realizando un trabajo
con un universo de por lo menos 100 pacientes diabéticos y pobla-
ción testigo sana, estando este aún en proceso de realización, no
siendo posible contar aún con estadísticas significativas, y de he-
cho este trabajo forma parte de tal investigación.

Por último, la presencia del alelo -Bw6 en un porcentaje
significativo (89%), asociado con una frecuencia también elevada de
DRw53 (77%) podría sugerirnos la presencia de un desequilibrio de
enlace entre estos dos alelos, ya que la asociación la encontramos
en un 75% de los pacientes portadores de estos genes, lo que deberá
tenerse en mente para posteriores investigaciones.

En relación con los anticuerpos linfocitotóxicos y los re-
sultados de las subpoblaciones de linfocitos T, podemos hacer las
siguientes consideraciones:

El real significado de los eventos mediados por células
en autoinmunidad endócrina, son mucho menos claros que para las al-
teraciones mediadas por anticuerpos. Esto básicamente podría expli-
carse por las dificultades técnicas inherentes a los estudios de la
compleja función celular en términos tanto de actividad individual-

de células como sus roles dentro de la intrincada red que constituye el sistema inmune. La relevancia clínica de tales estudios es -- por lo tanto limitada en el presente por la escasez en el entendimiento básico de estas alteraciones (18).

El advenimiento de los anticuerpos monoclonales para definir las subpoblaciones de linfocitos ha facilitado el análisis de las células mononucleares circulantes en sangre periférica en pacientes con autoinmunidad. Las técnicas son relativamente simples y disponibles para uso prácticamente rutinario, pero los resultados obtenidos pueden estar abiertos a controversias. Diferentes estudios muestran resultados conflictivos tanto en diabetes tipo I como en autoinmunidad tiroidea, particularmente en comparación de subpoblaciones de linfocitos T en pacientes y controles (18).

Las posibles razones para tales desacuerdos, incluyen la escasez de estandarización y definición de la sensibilidad de las pruebas realizadas para los diferentes laboratorios. Más significativo es el efecto de la heterogeneidad inmunológica dentro de los pacientes estudiados, ya que los diferentes estadios de la enfermedad podrán ser asociados con cambios en las células mononucleares circulantes en sangre periférica. En diabetes por ejemplo, las anomalías inmunológicas tienden a disminuir desde el momento en que se inician las manifestaciones clínicas (Pozzoli y cols. 1983).

El hallazgo más consistente es el aumento en los diabéticos de las células T activadas circulantes, y son definidas por la expresión del HLA-DR, receptores de interleucina 2, receptores de transferrina y un determinante detectado por el anticuerpo monoclonal 4F2. La expresión de tales marcadores está elevada no solamente en diabéticos recientemente diagnosticados, sino también en los genéticamente susceptibles y en individuos con anticuerpos antiislotos positivos (18). El problema básico en todos los estudios que tocan este tema, es la escasez en el entendimiento del verdadero significado de los cambios fenotípicos detectados.

En nuestro estudio detectamos un paciente con poblaciones T3, T4 y T8 disminuidas, pero con anticuerpos linfocitotóxicos negativos, lo que se podría explicar en relación a los niveles bajos de anticuerpos circulantes y a las técnicas poco sensibles para determinarlos, esto apoyado en que dichas alteraciones apenas son significativas.

Se encontraron también otras alteraciones discretas en dos pacientes; uno con disminución discreta de la subpoblación T8- y otro con una elevación apenas por arriba de los valores normales. Todos los pacientes tuvieron anticuerpos linfocitotóxicos negativos.

En relación con la función tiroidea, encontramos 3 pacientes con anomalías. Uno presentó un perfil compatible con bocio simple de la adolescencia, sin relación con alteraciones autoinmunes del tiroides, ya que los anticuerpos fueron negativos. Otro con disminución de la captación del I 131, pero con hormonas tiroideas-circulantes sin alteraciones. Y el tercer paciente que mostró un perfil compatible con tirotoxicosis, incluso con captación elevada de I 131 y anticuerpos de estimulación prolongada del tiroides fuertemente positivos (LATS). Este mismo paciente mostró positividad en los anticuerpos contra células gástricas parietales, así como disminución de la respuesta corticosuprarrenal en la prueba de reserva - hipofisiaria a la cual se sometió, no siendo posible contar por el momento con la determinación de anticuerpos antiadrenales para establecer relación con un tercer componente autoinmune.

En relación con estos resultados, la existencia de enfermedad órgano-específica ha sido documentada en estudios tanto en humanos como en animales. Roitt y cols (1956) fueron los primeros en describir anticuerpos anti-tiroglobulina en el suero de pacientes - humanos con tiroiditis linfocítica (21, 22). Botazzo y cols. (1974) fueron los primeros en detectar anticuerpos órgano-específicos contra las células de los islotes pancreáticos en humanos (23).

En un estudio donde se revisó el suero de 438 pacientes - para la determinación de anticuerpos anti-órgano específico de niños con diversas afectaciones glandulares autoinmunes, 89 tenían antecedentes de alteraciones tiroideas (40 con crecimientos eutiroides, 26 con hipertiroidismo y 22 hipotiroideos), de éstos, solo en 3 pacientes (3.4%) no se encontraron anticuerpos anti-tiroglobulina o microsomales. Los anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-microsomas tiroideos fueron significativamente elevados en esta población - en relación a los controles sanos (21).

En el mismo estudio referido anteriormente 54/182 niños - con diabetes (30%) tuvieron positividad para anticuerpos antitiroideos.

En otro estudio donde se revisaron 466 sueros de pacientes con diabetes tipo I y 141 controles sanos, se encontró que el 6.5% de los primeros tenían anticuerpos microsomales tiroideos positivos, siendo más frecuentes en los pacientes que presentaban el haplotipo HLA-B8 y en aquellos con diabetes e historia familiar de autoinmunidad órgano-específica (20).

En el mismo estudio se encontró que la presencia del haplotipo HLA-B8 confiere riesgo extremadamente alto para desarrollar anticuerpos antiadrenales, ya que de 466 pacientes, 7 (1.5%) tuvieron positividad para anticuerpos contra la corteza adrenal, siendo el 100% de ellos portadores del HLA-B8. También se hace la observación de que los anticuerpos antiadrenales pueden estar presentes por un período de hasta dos años sin desarrollar la enfermedad de Addison. La respuesta adrenal de estos pacientes a la estimulación con ACTH fue normal. En nuestro paciente encontramos la respuesta al estrés deficiente, así como una excreción disminuida de esteroides por orina, sin manifestaciones clínicas de insuficiencia suprarrenal. Por último se menciona que 5 pacientes con anticuerpos antiadrenales fueron portadores de anticuerpos anti-tiroideos (20).

Se ha reportado la coincidencia de anticuerpos antitiroideos y componentes microsomales con anticuerpos contra células gástricas parietales incrementada en aquellos niños con manifestaciones de alteración tiroidea (18/19 pacientes), sobre lo observado en pacientes diabéticos (4/14 pacientes) (21), lo que apoya el hallazgo en nuestro paciente.

Por último se ha referido que los anticuerpos anti-isletas declinan en prevalencia conforme evoluciona la enfermedad, no así los anticuerpos antitiroideos, los cuales persisten constantemente elevados, lo que podría reflejar diferencias en la patogénesis de estos procesos autoinmunes comunes en los niños (21).

La prevalencia de los porcentajes de positividad de los anticuerpos podría variar como reflejo de la utilización de las pruebas o ensayos específicos de anticuerpos contra los componentes de la glándula tiroidea y la habilidad para detectar títulos bajos. Los anticuerpos contra células parietales se han detectado en el 21% de niños con anticuerpos antitiroideos positivos (21).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

La presencia de anticuerpos antitiroideos en niños con diabetes tipo I tiende a aumentar conforme la enfermedad avanza. Podría ser que la diferencia en la conducta de los anticuerpos contra los islotes y los anticuerpos antitiroideos con el tiempo reflejen diferentes mecanismos de patogenicidad en el proceso básico de la enfermedad o diferencias en la etiología de la diabetes tipo I y la tiroiditis linfocítica (20,21).

Mientras que la frecuencia de compromiso de varias glándulas endócrinas sugiere un defecto primario en el sistema inmunorregulador responsable de mantener la tolerancia a los autoantígenos, es también claro que otros padecimientos, supuestamente autoinmunes como las colagenosis y la esclerosis múltiple no son más comunes en este grupo de pacientes. Esto sugiere que las glándulas endócrinas pueden compartir determinantes antigénicos y que los fenómenos autoinmunes contra uno de ellos involucra a otras glándulas (24).

De acuerdo con los trabajos de Talal y otros varios autores, parecen existir por lo menos 3 fases en el desarrollo de la enfermedad autoinmune: RECONOCIMIENTO, AUTOINMUNIDAD Y ENFERMEDAD AUTOINMUNE (25).

En el individuo normal, los autoantígenos inducen un estado de tolerancia inmune, quizá a través de la generación de células T supresoras. La escasez de autoanticuerpos reconocibles en la mayoría de los pacientes se explica por un autorreconocimiento normal; cuando por alguna razón los autoanticuerpos son generados y persisten, existe un estado de AUTOINMUNIDAD. En algunos individuos, notablemente en aquellos con ciertos haplotipos HLA, los procesos autoinmunes llevan a una lesión de las células blanco, desarrollándose la ENFERMEDAD AUTOINMUNE.

El autorreconocimiento normal, la autoinmunidad y la enfermedad autoinmune podrían ser vistos en un espectro influenciado por el genoma, raza, sexo, edad y duración de la enfermedad autoinmune primaria.

Investigaciones posteriores con individuos no afectados, individuos afectados y sus familias podrán ser garantía para definir más claramente la etiología y patogénesis de las enfermedades autoinmunes (25).

La presencia de anticuerpos antitiroideos en individuos diabéticos, podría reflejar solamente un estado autoinmune de tiroiditis subclínica y deberá alertar al médico de una posible disfunción tiroidea posterior. De acuerdo con Riley (1981), la enfermedad de Graves tiende a aparecer cercana al inicio de la diabetes tipo I, mientras que el hipotiroidismo se presenta en épocas posteriores al diagnóstico de ésta (así como la aclorhidria gástrica se asocia a la formación de anticuerpos contra las células parietales, produciéndose anemia perniciosa en forma tardía, generalmente después de que se ha producido la atrofia gástrica) (24).

Con estas bases se sugiere que por lo menos 1 vez al año a los pacientes diabéticos tipo I se les busque intencionadamente autoanticuerpos contra tiroides, que de ser positivos obligen a un seguimiento con cuantificación de T4 libre y TSH (Riley 1981, J. Pediatr. 98:350-354; Lancet, 1982. 2:489-490) (24).

En el futuro, mediante determinaciones de anticuerpos contra islotes pancreáticos y antígenos HLA podrá predecirse la aparición de un cuadro de diabetes mellitus insulino-dependiente antes de que se manifieste clínica o analíticamente. Se podrá determinar la multiplicidad de factores en la génesis de la diabetes, correlacionándose estos hallazgos con los títulos de anticuerpos virales o con la propia infección viral o con ambas, así como la presencia de disfunciones endócrinas asociadas (19).

CONCLUSIONES

Los antígenos HLA encontrados más frecuentemente en nuestros pacientes no corresponden definitivamente a los reportados en la literatura mundial. Ya que hasta el momento no existe en México un estudio a este respecto, es difícil precisar que tan representativos pueden ser los resultados obtenidos. Por otro lado es también importante observar de que no contamos con determinaciones de antígenos HLA en población normal como para poder comparar las frecuencias encontradas: sin embargo, estas dan una idea del perfil genético de la enfermedad y podrían tomarse en cuenta para valoraciones posteriores.

Así mismo la presencia de alteraciones endócrinas asociadas y la formación de anticuerpos antiórganos específicos deberán vigilarse muy de cerca, ya que si bien en nuestro estudio sólo encontramos un paciente con anomalías significativas, no podemos descartar que el resto de individuos estudiados estén a salvo de estos problemas agregados, ya que esto depende del tiempo de evolución de la enfermedad así como del medio ambiente y de los factores coadyuvantes desencadenantes o predisponentes, además de que los reportes a este respecto mencionan que dichas alteraciones se presentan en forma progresiva incluso posterior a varios años del diagnóstico inicial.

Es también interesante tratar de determinar si existen anomalías inmunológicas en los familiares directos de los pacientes, ya que esto podría dar idea de la intensidad de la influencia de factores hereditarios y de la posibilidad de afectación de otros miembros, pero dadas las limitaciones actuales podrá someterse a consideración posteriormente para llevar a cabo dicha evaluación.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Sperling, M. Diabetes Sacarina. En: Clínicas Pediátricas de Norteamérica. Ed. Interamericana. Vol. 1, 1979. pp 151-171.
- 2.- Gorodezky, C.; Rodríguez, L. HLA, Bf, T-cell subsets and some - autoantibodies in Mexicans with type I Diabetes. Comunicación personal.
- 3.- Harris, M.I.; National Diabetes Data Group, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and other categorios of glucose intolerance, In: Diabetes en América, NIH. (1985) Capítulo II, pp. 1110.
- 4.- Lebowitz, H.; Etiología y patología de la Diabetes Mellitus tipo I. En: Clínicas Pediátricas de Norteamérica. Ed. Interamericana. Vol 3. 1984, pp. 524-532.
- 5.- Blizzard, R.; Autoinmunidad y Enfermedad endócrina. En: Tratado de Endocrinología Médica. Ed. Interamericana, 6a. Edición, 1984 pp. 1223-1233.
- 6.- Gorodezky, C.; Control Genético de la Respuesta Inmunológica ligado al HMC. (1985), pp. 70.
- 7.- Singal, D.P.; Blaschman, M.A. Histocompatibility (HLA) Antigens, Lymphocytotoxic Antibodies and Tissue Antibodies in Patients -- With Diabetes Mellitus. Diabetes, 1973. 22:429-432.
- 8.- Nerup, J.; Platz, P.; Anderson, O.; Christy, M.; Lyngsoe, J.; - Poulsen, J.E.; Ryden, Z.P.; Nielsen, L.S.; HLA Antigens and Diabetes Mellitus. Lancet, 1974. 12:864-866.
- 9.- Bertrams, J.; Bauer, M.P. Insulin-Dependent Diabetes Mellitus - Histocompatibility Testing. (1984) pp 348-358.
- 10.- Anderson, C.E.; Houge, S.E. et al. A Search for Heterogeneity in Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) HLA and Autoimmune Studies in Simplex, Multiplex and Multigenerational Families. Metabolism, 1983. 32 (5):471-477.

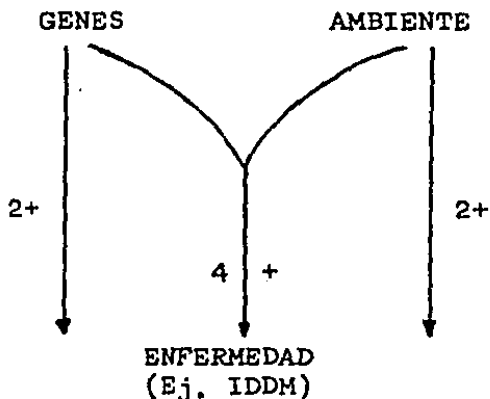
- 11.- Farid, N.R. and Bear, J.C. The Human Major Histocompatibility Complex and Endocrine Disease. *Endocrine*, 1981. 2(1):50-86.
- 12.- Serjeantson, S.; Theophilus, J.; Simmet, P.; Court, J.; Lymphocytotoxic Antibodies and Histocompatibility Antigens in Juvenile-Onset Diabetes Mellitus. *Diabetes*, 1981. 38:26-29.
- 13.- Charlesworth, J.A.; Peake, P.; Campbell, L.V.; et al. Detection of Lymphocytotoxic Antibodies in Relatives of Patients With Type I Diabetes. *British Medical Journal*, 1986. 292(1): 292-294.
- 14.- Porte, D.; Halter, J.; El Páncreas Endócrino y la Diabetes Mellitus. En: *Tratado de Endocrinología Médica*. Ed. Interamericana, 6a. Edición, 1984. pp. 775-917.
- 15.- Zachary, A.A.; Braun, W.E. The AACT Laboratory Manual the American Association for Clinical. *Histocompatibility Testing*. New York, II 1.1-II 3.6.
- 16.- Dixon, K. Measurement of Antibodies to Insulin in Serum. *Clin. Chem.* 1974, 20:1275.
- 17.- Bach, M.A.; Chatenoud, L.; Wallach, D.; et al. Studies on T cell Subsets and Functions in Leprosy. *Clin Exp Immunol.* 1981, 44: - 491-500.
- 18.- Ian, T.; Botazzo, G.F.; Laboratory Investigation of Autoimmune-Endocrine Disease. In: *Clinics in Immunology and Allergy*. Ed. -- Saunders. 5:3, Oct/1985.
- 19.- Goldstein, J.L.; Motulsky, A.G.; *Genética y Endocrinología*. En: *Tratado de Endocrinología Médica*. Ed. Interamericana, 6a. Edición, 1984. pp 1234-1258.
- 20.- Riley, W.J.; Maclaren, N.K.; Neufeld, M.; Adrenal Autoantibodies and Addison Disease in Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *J. Pediatr.* 1980, 97:191-195.
- 21.- Brigh, G.; Blizzard, R.; Kaiser, D.; Clarke, W.; Organ-specific Autoantibodies in Children With Common Endocrine Disease. *J. Pediatr.* 1982, 100: 8-14.

- 22.- Roitt, I.N.; Doniach, D.; et al: Antibodies in Hashimoto's Disease (Iymphadenoid Goiter). Lancet, 1956. 2:820.
- 23.- Botazzo, G.F.; Florin-Christensen, A.; et al: Islet-cells Antibodies in Diabetes Mellitus With Autoimmune Polyglandular Deficiens. Lancet, 1974. 2:1279.
- 24.- Maclaren, N.; Blizzard, R.: Autoinmunidad Suprarrenal y los Síndromes Autoinmunes poliglandulares. Autoimmune Diseases, Ed. M.R. Rose y I.A. MacKay. Academic Press, 1985.
- 25.- Talal, N.: Autoimmunity and the Immunological Network. Arthr - Reum. 1978. 21:853.
- 26.- Riley, 1981. J. Pediatr. 98:350-354.
- 27.- Neufeld, M. Maclaren, N.; Blizzard, R.; Two Types of Autoimmune Disease Associated With Different Polyglandular Autoimmune (PGA) Syndroms. Medicine, 1981. 60:355-361.
- 28.- Rabinowe, S.; Eisenberg, G.: Diabetes Mellitus Tipo I: ¿Una Enfermedad Crónica Autoinmune?. En: Clínicas Pediátricas de Norte América. Ed. Interamericana. 1984, Vol 3: 534-544.
- 29.- Mottironi, V.D.; Terasky, P.I.: Lymphocytotoxins in Disease, I. Infectios Mononucleosis, Rubella and Measles. Histocompatibility Testings, 1970. 301-306.

FE DE ERRATAS.

- 1.- En la 4a. página de agradecimientos, en los grados académicos de la Srita. Q.F.B. Ma de Lourdes Rodríguez Belmonte, dice:
"... Instituto Politécnico Superior." Debe decir: "Instituto Politécnico Nacional."
- 2.- Después de la página 14, debe aparecer la figura número 1, omitida por error. La figura es la siguiente:

INTERRELACION DEL MEDIO AMBIENTE Y LA HERENCIA EN LA PRODUCCION DE ENFERMEDAD.



2+=Influencia o herencia leve a moderada
4+=Influencia o herencia severa.

(tomado de: Williams, Tratado de Endocrinología Médica).