

RELATO DE CASO: SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOIMUNE TIPO I EM PACIENTE ESPECIAL

CASE REPORT: AUTOIMUNE TYPE I POLIGLANDULAR SYNDROME IN A SPECIAL PATIENT

MARIANE **HIKIDA**. Médica Residente da Clínica Médica do HONPAR.

NARCISO MARQUES **MOURE**. Médico Orientador da Residência da Clínica Médica do HONPAR.

ISABELLE YASU **ITIMURA**. Médica Coorientadora da Residência da Clínica Médica do HONPAR.

Endereço: HONPAR, Hospital Norte Paranaense, Rod PR 218, Km 01, Jardim Universitário, Arapongas-PR. E-mail: biblioteca@honpar.com.br

RESUMO

A síndrome poliglandular autoimune tipo I (SPA-I) é uma doença autossômica recessiva rara, com destruição de tecido endócrino imuno-mediada. O diagnóstico é firmado na presença de pelo menos duas das seguintes manifestações maiores: candidíase, hipoparatiroidismo e Doença de Addison. Outras manifestações clínicas podem estar presentes, incluindo hipogonadismo hipergonadotrófico, hepatite crônica ativa, gastrite atrófica, má absorção e doença autoimune da tireóide. O objetivo desse trabalho foi descrever um caso de Síndrome Poliglandular Autoimune Tipo 1, associada a outras patologias em uma paciente especial, acompanhada pelo setor de endocrinologia do Hospital Norte do Paraná. O relato de caso se trata de um Paciente F.S.S., 24 anos, diagnosticada com Síndrome Poliglandular Autoimune Tipo 1, apresentando Doença de Addison (associação de 70%), Hipogonadismo com amenorréia primária (associação de 72%), Hipoparatiroidismo (associação 86%), Hipotireoidismo (associação de 18%) e Vitiligo (associação 26%). A tríade de manifestações principais ocorre em cerca de 50-60% dos doentes, segundo uma ordem cronológica bem estabelecida: candidíase (surge antes dos 5 anos) a paciente em questão não desenvolveu, sendo este um caso raro, seguida de hipoparatiroidismo (com diagnóstico prévio aos 10 anos) e por fim doença de Addison auto-imune (detectada antes dos 15 anos). Concluí-se que a detecção precoce da síndrome poliglandular auto-imune e a realização de terapia de substituição adequada pode controlar a doença. No entanto é recomendável que haja acompanhamento regularmente com endocrinologista para realização e acompanhamento de exames rotineiros.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome Poliglandular Auto-imune tipo I, Doença de Addison, Hipoparatiroidismo, Hipogonadismo, Hipotireoidismo e Vitiligo.

ABSTRACT

Polyglandular autoimmune syndrome type I (SPA-I) is a rare autosomal recessive disease, with destruction of immuno-mediated endocrine tissue. The diagnosis is made in the presence of at least two of the following major manifestations: candidiasis, hypoparathyroidism and Addison's disease. Other

clinical manifestations may be present, including hypergonadotrophic hypogonadism, chronic active hepatitis, atrophic gastritis, malabsorption, and autoimmune thyroid disease. The objective of this work was to describe a case of Autoimmune Type 1 Polyglandular Syndrome, associated with other pathologies in a special patient, accompanied by the endocrinology sector of the Northern Hospital of Paraná. The case report is a patient FSS, 24 years old, diagnosed with Autoimmune Type 1 Polyglandular Syndrome, presenting Addison's Disease (70% association), Hypogonadism with primary amenorrhea (72% association), Hypoparathyroidism (86% association), Hypothyroidism. The most common manifestations of this type of disease occur in about 50-60% of the patients, according to a well-established chronological order: candidiasis (occurs before age 5), the patient in question developed a rare case, followed by hypoparathyroidism (diagnosed before 10 years of age) and finally autoimmune Addison's disease (detected before 15 years). It was concluded that early detection of autoimmune polyglandular syndrome and conduction of adequate replacement therapy can control the disease. However, it is recommended that there be regular follow-up with the endocrinologist for routine follow-up and follow-up.

KEYWORDS: Type I Autoimmune Polyglandular Syndrome, Addison's Disease, Hypoparathyroidism, Hypogonadism, Hypothyroidism and Vitiligo

INTRODUÇÃO

A Síndrome Poliglandular auto-imune (SPA) é um distúrbio orgão específico que afeta múltiplas glândulas endócrinas, as quais são destruídas gradualmente pela ação de auto-anticorpos. As SPA são classificadas em quatro tipos, baseadas na combinação das glândulas endócrinas afetadas. A SPA tipo 1 caracteriza-se por hipoparatiroidismo, candidíase mucocutânea e doença de Addison sendo freqüentemente vista na infância (BINDER, 2008).

A SPA tipo 2 requer a presença de insuficiência adrenocortical primária autoimune associada à disfunção tireoidiana autoimune e/ou DMT1 autoimune (na ausência de hipoparatiroidismo e de candidíase mucocutânea crônica). Por definição, a SPA tipo 3 refere-se à coexistência de disfunção tireoidiana autoimune e outra patologia autoimune (exceto doença de Addison, hipoparatiroidismo ou candidíase mucocutânea crônica) (TRIOLO et al., 2011). A SPA tipo 4 implica a associação entre duas ou mais entidades autoimunes que não possam ser classificadas como um dos subtipos previamente enunciados (OWEN & CHEETHAM, 2009).

A síndrome poliglandular autoimune tipo I (SPA-I) também chamada de síndrome com poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica (APECED), é uma doença autossômica recessiva rara, com destruição de tecido endócrino imuno-mediada. O diagnóstico é firmado na presença de pelo menos duas das seguintes manifestações maiores: candidíase, hipoparatiroidismo e doença de Addison (OWEN & CHEETHAM, 2009). Outras manifestações clínicas podem estar presentes, incluindo hipogonadismo hipergonadotrófico, hepatite crônica ativa, gastrite atrófica, má absorção, DM tipo 1 e doença autoimune da tireóide (HUSEBYE et al., 2009).

Candidíase é a primeira manifestação na maioria dos pacientes, sendo seguida de hipoparatiroidismo e posteriormente de doença de Addison. A

primeira manifestação da doença ocorre durante a infância, e o aparecimento das outras manifestações maiores ocorre até os 20 anos de idade. O acometimento de outros órgãos pode ocorrer até a quinta década (MICHELS & GOTTLIEB, 2010).

A SPA-1 é uma doença autoimune monogênica rara, considerando o grande número de casos subdiagnosticados é difícil determinarmos a prevalência exata, no entanto estima-se em torno de 1:100.000. Nas populações com menor diversidade genética, a sua prevalência é relativamente maior, como por exemplo na Finlândia (1:25.000), judeus iranianos (1:9.000) e Itália (1:14.400). Em relação entre os gêneros, mostra uma ligeira predominância no sexo feminino (KISAND & PETERSON, 2015).

O defeito genético ocorre no gene regulador autoimune (AIRE), que pode ser encontrado no cromossomo 21q22.3. Até o momento, mais de 60 diferentes mutações do gene AIRE, presentes ao longo da região codificadora, foram descritas em diferentes estudos (WATERFIELD & ANDERSON, 2010).

Algumas dessas mutações ocorrem mais comumente, como as mutações R257X, Y85C, W78R, R139X e C322fs372. Não se observou correlação genótipo e o fenótipo da SPA-1, sugerindo que outros fatores devem influir na apresentação e progressão da doença. Adicionalmente, cerca de 6% dos pacientes com diagnóstico definido de SPA-1 não apresentam mutações do gene AIRE, indicando que outros fatores podem estar envolvidos na patogênese desta doença (SHIKAMA, et al., 2009).

Portanto, este trabalho tem por objetivo descrever um caso de Síndrome Poliglandular Autoimune Tipo 1, associada a outras patologias em uma paciente especial, acompanhada pelo setor de endocrinologia do Hospital Norte do Paraná (HONPAR).

RELATO DE CASO

Paciente F.S.S., nascida de parto normal, prematuramente, apresentando Hidrocefalia necessitando de internamento por 7 dias na Unidade de Terapia Intensiva.

Aos 5 meses de vida, pai refere que evidenciou alteração no desenvolvimento da criança a qual apresentava doença auditiva concomitante a não balbuciação, além da piora da Hidrocefalia, procurando atendimento médico surgiu a hipótese de realizar uma drenagem cerebral, porém não foi realizada e está surdez seria um resultado da própria Hidrocefalia.

Após esse episódio passou a frequentar a APAE (Associação Pais e Amigos dos Excepcionais), pois é surda e muda, permanecendo sem manifestações.

Aos 13 – 14 anos paciente apresentou telarca, com desenvolvimento puberal incompleto apresentando amenorreia primária, não sendo realizado reposição de estrógeno.

No ano de 2008, a paciente sofreu um grave acidente auto x auto, apresentando fratura de fêmur e braço a D, com isso começou a apresentar fortes dores abdominais, êmese, perda de peso, anorexia, irritabilidade, agressividade, passando por diversos médicos sem resolução do caso, a mesma foi encaminhada para o psiquiatra, permanecendo 2 anos em acompanhamento. Nesse período começou a apresentar vitiligo e piora dos sintomas, foi internada por 3 meses no Hospital Zona Sul de Londrina para

maiores investigações sendo diagnosticada com Síndrome Poliglandular Autoimune tipo I (Sem acesso ao prontuário, apenas os exames que foi entregue aos familiares).

Após diagnóstico de SPA-1 paciente iniciou tratamento com necessidade de ajuste de dose.

Em 2014, após melhora de todos os sintomas, a mesma apresentou uma internação de 5 dias devido a queda do cálcio, apresentando parestesia de membros superiores.

Atualmente em uso de:

Fludrocortisona 0,1mg – 2cp VO pela manhã.

Prednisona 5mg-1cp VO pela manhã

Calcitriol 0,25mg – 2cp VO pela manhã.

Levotiroxina 50mg – 1cp VO pela manhã.

Medicações essas consideradas especiais e distribuídas pela Secretaria de Saúde do Paraná.

Mantendo seguimento no ambulatório de endocrinologia, e encontrando-se assintomática.

A SPA tipo 1, também designada pelo acrônimo APECED (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy) é diagnosticada se estiverem presentes duas das três manifestações principais: candidíase mucocutânea crônica, hipoparatiroidismo e doença de Addison (CUTOLO, 2014).

Outras manifestações clínicas podem estar presentes, incluindo hipogonadismo hipergonadotrófico, hepatite crônica ativa, gastrite atrófica, má absorção, lipodistrofia generalizada, DM tipo 1 e doença autoimune da tireóide (HUSEBYE et al., 2009). Também podem fazer parte desta síndrome a distrofia do ectoderma (distrofia ungueal, hipoplasia do esmalte dentário, queratoconjuntivite e calcificação da membrana timpânica.) e vitiligo (CUTOLO, 2014; HUSEBYE et al., 2009).

A tríade de manifestações principais ocorre em cerca de 50-60% dos doentes, segundo uma ordem cronológica bem estabelecida: candidíase (surge antes dos 5 anos) a paciente em questão não desenvolveu, sendo este um caso raro, seguida de hipoparatiroidismo (com diagnóstico prévio aos 10 anos) e por fim doença de Addison auto-imune (detectada antes dos 15 anos) (HUSEBYE et al., 2009; KAHALY & POLYGLANDULAR, 2009).

A candidíase mucocutânea ocorre em 73 a 100% dos pacientes com SPA-1, podendo aparecer nos primeiros meses de vida até a quarta década de vida e pode acometer unhas, mucosa oral e menos comumente derme e esôfago, que em alguns casos pode evoluir com estenose esofágica (KISAND & PETERSON, 2015; KAHALY & POLYGLANDULAR, 2009).

Conforme, Kahaly & Polyglandular (2009), o hipoparatiroidismo (HPT) é o componente endócrino mais frequente na SPA-1, ocorrendo em 80 a 90% dos pacientes, com apresentação a partir dos dois anos de idade até a quarta década de vida, e a Doença de Addison, que é observada em 60 a 100% dos pacientes com SPA-1, por volta dos 14 anos de idade. Em casos excepcionais, a Doença de Addison antecede o Hipoparatiroidismo (SCHOTT, et al., 2004).

As manifestações do HPT ocorre devido a hipocalcemia, e os sintomas mais característicos são câibras e parestesias (periférica e periorbital), sintomas que acometeram a paciente do caso. Nos casos mais graves, podem surgir tetania, espasmo carpopedal, laringoespasma, broncoespasmo,

convulsões e arritmias cardíacas, o que em alguns casos podem resultar em morte do paciente (BRINGHURST, et al., 2011).

A doença de Addison é a manifestação inicial da SPA tipo 1 em 50% dos casos, mas só se constitui como critério de diagnóstico se for auto-imune (BRATLAND & HUSEBYE, 2011). As manifestações clínicas decorrem tanto da deficiência de glicocorticoide que leva a sintomas inespecíficos (mal-estar geral, fraqueza, anorexia, perda de peso, queixas gastrintestinais, como náusea, vômitos, dor abdominal intensa e diarreia alternada ou não com constipação intestinal), como por deficiência de mineralocorticoide (avidez por sal, hipovolemia, hipotensão e hipotensão ortostática), sendo esses um dos sinais que acometeram a paciente em questão na época da investigação patológica (BRINGHURST, et al., 2011; BRATLAND & HUSEBYE, 2011).

A deficiência de androgênios adrenais, podem levar a redução da pilificação axilar e pubiana. Sintomas psiquiátricos (síndrome cerebral orgânica, depressão ou psicose) que também acometeu a paciente em questão, podem ocorrer nos pacientes com insuficiência adrenal grave ou de longa duração, eventualmente pode ser a manifestação inicial da doença (BRINGHURST, et al., 2011; BRATLAND & HUSEBYE, 2011).

O vitiligo observado em 10-20% dos pacientes com Doença de Addison é uma doença cutânea adquirida idiopática caracterizada por despigmentação devido a uma destruição crônica e progressiva dos melanócitos. É um achado dermatológico relativamente comum observado desde a antiguidade com prevalência mundial ao redor de 2%. Clinicamente apresenta-se por máculas branco-nacaradas de diferentes formas e tamanhos, com tendência a aumentar centrifugamente de tamanho, tornando o seu diagnóstico fundamentalmente clínico (AMERICO, et al., 2006).

A relação entre o vitiligo e doenças auto-imunes tem sido bastante discutida e dentre elas destaca-se a Síndrome Poliglandular Autoimune (SPA). É comum o diagnóstico de vitiligo preceda as demais doenças da SPA. Portanto, é importante conhecer tal relação para o diagnóstico e tratamento precoce (AMERICO, et al., 2006).

O gene AIRE ("autoimmune regulator") responsável por esta síndrome localiza-se no braço longo do cromossomo 21 (21q22.3) e provavelmente codifica a produção de um fator imunomodulador. Este gene consiste de 14 exons, e codifica uma proteína de 545 aminoácidos, sendo expressa no timo, linfonodo, baço e células mononucleares do sangue periférico. As mutações mais comuns do gene AIRE encontradas em pacientes com SPA-I são R257X (no éxon 6) e 67-979del13bp (no éxon 8) (CHAN & ANDERSON, 2015).

No timo a proteína AIRE está expressa principalmente nas células epiteliais da medula, estando presente no núcleo bem como em filamentos do citoesqueleto, e desempenham um papel importante na indução da tolerância às células T. Por meio da regulação positiva do número de antígenos próprios expressos por indivíduos saudáveis, o fator de transcrição protege contra doenças autoimunes via eliminação de células T autorreativas; A ausência da proteína AIRE resulta em uma seleção negativa defeituosa de células T autorreativas, que escapam para a periferia, causando um ataque multiorgão (HALONEN, et al., 2002).

O processo destrutivo autoimune é presumido ser mediado por células T, mas tipicamente os pacientes exibem uma variedade de auto-Abs contra proteínas presentes nos órgãos afetados. O papel de tal auto-Abs na

destruição ainda não é claro, mas eles são marcadores de diagnóstico úteis, e sua aparência geralmente precede o desenvolvimento da manifestação clínica (HALONEN, et al., 2002; SILVA & KATER, 1998).

Os autoanticorpos envolvidos no desenvolvimento de adrenalite autoimune são os anticorpos anti-córtex adrenal (ACA), cujo autoantígeno principal é a 21-hidroxilase, e os anticorpos contra outras células produtoras de esteróides (StCA), tais como células de Leydig, células da teca e sinciotrofoblastos. A detecção de ACA varia com a duração da doença de Addison, estando presente em 100% dos pacientes no diagnóstico, com redução para 78% após 8 anos de doença. A prevalência de StCA entre os pacientes com APS-1 e doença de Addison tem sido relatada entre 60 a 80%, sendo considerada marcador sorológico de hipogonadismo hipergonadotrófico nesses pacientes (SILVA & KATER, 1998).

No hipoparatiroidismo, foram detectados três tipos de auto-anticorpos em provável associação: anticorpos dirigidos contra um antígeno mitocondrial de massa molecular de 46kDa; anticorpos contra a superfície das células das paratiróides, com capacidade para inibir a secreção de PTH e anticorpos contra o domínio extracelular do receptor-sensor de cálcio (CaSR) (esses anticorpos não parecem destruir o CaSR, mas sim estimulá-lo, simulando desta forma, um ambiente de hipercalcemia e, conseqüentemente, inibindo a secreção do PTH). Como estes últimos ainda estão por confirmar e os dois primeiros são anticorpos pouco específicos, o hipoparatiroidismo crônico não tem marcadores sorológicos definidos (HALONEN, et al., 2002; SILVA & KATER, 1998).

Doenças tireoidianas auto-imunes estão raramente presentes (11%) porém quando presentes apresenta anti-TPO e tireoglobulina Abs positivos, embora o diabetes mellitus do tipo I também seja pouco frequente (4% a 12%), auto-anticorpos anti-GAD₆₅ podem ser demonstrados em 41% dos pacientes, mesmo na ausência de diabetes mellitus clinicamente manifesto (SILVA & KATER, 1998).

Parâmetros bioquímicos do sangue que devem ser avaliados: nível de cálcio total e ionizado, fósforo pois o HPT leva a hipocalcemia e hiperfosfatemia; nível de potássio, sódio, uréia, creatinina, bilirrubina, transaminases, fosfatase alcalina, proteínas totais, magnésio e glicose, pois na Doença de Addison são comuns hiponatremia e hipercalemia além de uremia (secundária a depleção volumétrica e desidratação); podem ser encontrados também hipoglicemia, elevação de transaminases e raramente hipomagnesemia, todos realizados na paciente relatada (CHAKERA & VAIDYA, 2010).

Pesquisas de hormônios importantes no diagnóstico: ACTH, Cortisol, renina e aldosterona (que podem estar alterados na deficiência de mineralocorticoide), sulfato de DHEA (encontra-se baixo na insuficiência adrenal), PTH (hormônio paratireoide que em geral estão baixos ou indetectáveis), TSH, tiroxina livre, insulina, péptido-C, somatomedina C, Anti-TPO, anti-GAD65, testosterona, LH, FSH a maioria deles realizados na paciente em questão. Dosagem dos anticorpos anti-interferon ω ou α , apresentam alta sensibilidade e especificidade diagnósticas para SPA-I. Dosagem de 17-hidroxiprogesterona (17OHP) tem como objetivo descartar a presença de hiperplasia adrenal congênita principalmente em crianças (CHAKERA & VAIDYA, 2010).

Exames de imagem que podem auxiliar no diagnóstico incluem ultra-som

abdominal, US tireoide, TC e RM da glândula adrenal para diagnóstico diferencial da Insuficiência adrenal primária (na doença autoimune, as glândulas adrenais tem tamanho normal ou diminuído, enquanto nos outros casos estão quase sempre aumentados) (VILAR, et al., 2016).

O tratamento da síndrome poliglandular auto-imune é uma tarefa complexa e consiste no tratamento dos seus componentes individuais. As complicações mais importantes com risco de morte, ocorrem durante a infância, e por isso requerem imunossupressão agressiva (CHAKERA & VAIDYA, 2010; CHARMANDARI, et al., 2014).

A reposição de glicocorticóide deve ser iniciada imediatamente e as doses devem ser duplicadas durante períodos de estresse agudo, como infecções, cirurgia entre outros. É importante lembrar da probabilidade de hipocalcemia quando a reposição de glicocorticóide é aumentada e ajustar tratamento do hipoparatiroidismo em conformidade. Para a deficiência de mineralocorticóide é administrada com fludrocortisona (CHARMANDARI et al., 2014).

A suplementação de levotiroxina é realizada no hipotireoidismo, sempre após descartar ou tratar a doença de Adisson, pois o hormônio da tireoide aumenta a depuração hepática do cortisol e pode precipitar a crise adrenal na doença de Addison não diagnosticada. A reposição de cálcio, vitamina D e vitamina B12 deve ser administrada sempre que necessário (CHARMANDARI et al., 2014).

A reposição de estrogênio ou androgênios deve começar na idade puberal em crianças hipogonadais, o qual não foi realizado na paciente do caso. A candidíase deve ser controlada com medicação anti-fúngica (itraconazol e fluconazol) (CHARMANDARI et al., 2014).

CONCLUSÃO

A detecção precoce da síndrome poliglandular auto-imune e realização de terapia de substituição adequada pode controlar a doença. Em condições de estresse, infecções, física ou tensão mental do paciente é necessário aumentar a dose de hormônios. O desfecho letal em doentes com síndrome poliglandular auto-imune pode ocorrer a partir de laringospasmo, candidíase visceral, insuficiência adrenal aguda.

A doença evolui por toda a vida, portanto é altamente recomendável que haja acompanhamento regularmente com endocrinologista para realização e acompanhamento de exames rotineiros, além de acompanhamento com reumatologista por causa da natureza auto-imune da doença, e gastroenterologista se envolvimento hepático ou intestinal.

REFERÊNCIAS

AMERICO, P. et al. Vitiligo associated with other autoimmune diseases: polyglandular autoimmune syndromes types 3B + C and 4. **Clinical and Experimental Dermatology**, v.(31), 746-749, 2006.

BINDER, H.J.; DISORDERS, O.F. In: FAUCI, A.S. et al. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 17th edition. McGraw-Hill Companies; 1880-1882, 2008.

BRATLAND, E.; HUSEBYE, E.S. Cellular immunity and immunopathology in autoimmune Addison's disease. **Mol Cell Endocrinol**, v. (336) 180-190, 2011.

BRINGHURST, F.R.; DEMAY, M.B.; KRONENBERG, H.M. **Hormones and disorders of mineral metabolism**. In MELMED, S. et al. (Ed.). *Willians textbook of endocrinology*. 12th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1305-70; 2011.

CHAKERA, A.J.; VAIDYA, B. Addison disease in adults: diagnosis and management. **Am J Med**, v.(123); 409413, 2010.

CHAN, A.Y.; ANDERSON, M.S. Central tolerance to self revealed by the autoimmune regulator. **Ann N Y Acad Sci**. v.(1356); 80-9, 2015.

CHARMANDARI, E.; NICOLAIDES, N.C.; CHROUSOS, G.P. Adrenal insufficiency. **Lancet**. v.(383); 2152-67, 2014.

CUTOLO, M. Autoimmune polyendocrine syndromes. **Autoimmun Ver**. v. (13): 85-9, 2014.

HALONEN, M. et al. AIRE mutations and human leukocyte antigen genotypes as determinants of the autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy phenotype. **J Clin Endocrinol Metab**. v.(87); 2568-74, 2002.

HUSEBYE, E.S. et al. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. **J Intern Med**. v. (265):514-29, 2009.

HUSEBYE, E.S. et al. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. **J Intern Med**. May; v.(265) 5:514-29, 2009.

KAHALY, G.J. Polyglandular autoimmune syndromes. **Eur J Endocrinol**. v.(161) 11-97, 2009.

KISAND, K.; PETERSON, P. Autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis ectodermal dystrophy. **J Clin Immunol**. v. (35):463-78, 2015.

MICHELS, A.W.; GOTTLIEB, P.A. Autoimmune polyglandular syndromes. **Nat Rev Endocrinol**. v.(6):270-277, 2010.

OWEN, C.J.; CHEETHAM, T.D. Diagnosis and management of polyendocrinopathy syndromes. **Endocrinol Metab Clin N Am**. v.(38):419-436, 2009.

SCHOTT, M. et al. Hypoparathyroidism and autoimmune polyendocrine syndromes. **N Engl J Med**. v. (351) 1032-3, 2004.

SHIKAMA, N.; NUSSPAUMER, G.; HOLLANDER, G.A. Clearing the AIRE: on the pathophysiological basis of the autoimmune polyendocrinopathy syndrome type-1. **Endocrinol Metab Clin North Am**. Jun; v.(38)2: 273-88, 2009.

SILVA, R.C.; KATER, C.E. Doença de Addison de etiologia autoimune. **Arq Brasil Endocrinol Metab.** v.(42); 431-43, 1998.

TRIOLO, T.M. et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. **Diabetes Care.** v. (34) 5:1211-3, 2011.

VILAR, L. et al. **Endocrinologia Clínica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 6 ed.; 407, 2016.

WATERFIELD, M.; ANDERSON, M.S. Clues to immune tolerance: the monogenic autoimmune syndromes. **Ann N Y Acad Sci.** v. (1214):138-55; 2010.