

Síndrome poliglandular auto-imune tipo 2: caracterização clínico-laboratorial e recomendações de abordagem e seguimento

Autoimmune polyglandular syndrome type 2: clinical and laboratorial findings, management and follow-up recommendations

Sofia Gouveia¹, Cristina Ribeiro², Leonor Gomes³, Manuela Carvalheiro⁴

¹ Interna do Internato Complementar de Endocrinologia do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E.

² Assistente Graduada do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E.

³ Assistente Graduada do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E.

⁴ Directora do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E. e Professora da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Correspondência: Sofia Gouveia › Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo › Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E. › Praceta Prof. Mota Pinto › 3000-075 COIMBRA › sofiangouveia@gmail.com

Aceitação: Artigo recebido em 10/07/2010, revisto em 25/08/2010 e aceite para publicação em 25/08/2010.

RESUMO

A síndrome poliglandular auto-imune tipo 2 (SPGA tipo 2), a forma mais comum de SPGA, é uma doença poligénica. Afecta mais frequentemente mulheres adultas, com formas de apresentação clínica extraordinariamente heterogéneas.

Para que o diagnóstico de SPGA tipo 2 seja estabelecido, é necessário que o indivíduo apresente doença de Addison auto-imune associada a disfunção tiroideia auto-imune e/ou DM tipo 1. Podem ainda existir outras manifestações auto-imunes *minor*, do foro endocrinológico ou não.

Preconiza-se a avaliação e seguimento de indivíduos com doença de Addison auto-imune, DM tipo 1, vitiligo diagnosticado na juventude, amenorreia primária ou falência gonadal prematura, tendo como objectivo a identificação de outras entidades que possam contribuir para o diagnóstico da SPGA tipo 2 e influenciar a abordagem apropriada.

O recurso a marcadores de auto-imunidade e provas funcionais permite prever o risco e estabelecer o diagnóstico de outros componentes da SPGA tipo 2, o que irá condicionar uma eventual modificação individualizada da abordagem terapêutica e do prognóstico do doente.

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome poliglandular auto-imune tipo 2; Doença de Addison auto-imune; Disfunção tiroideia auto-imune; Diabetes mellitus tipo 1; Gastrite auto-imune; Doença celíaca.

ABSTRACT

Autoimmune polyglandular syndrome type 2 (APS type 2), the most common APS, is a polygenic disease. Adult women are affected more often, with extraordinarily variable clinical presentation. To establish the diagnosis of APS type 2 the patient must have Addison's disease associated with either autoimmune thyroid disease or type 1 A diabetes mellitus. There might coexist other autoimmune manifestations, whether they are endocrine or not.

*In patients with Addison's disease, type 1 diabetes mellitus, vitiligo diagnosed at youth, primary amenorrhea or premature ovarian failure, an initial assessment and further follow-up is pre-
conised, aiming at recognition of other conditions that might help to diagnose APS type 2, as well as
influence the convenient management.*

*The autoantibodies determination and functional assessment allow us to predict the diseases' pro-
gression risk and to establish the diagnosis for other APS type 2 associated disorders, which in turn
could eventually modify patient's therapeutic management and prognosis.*

KEYWORDS

*Autoimmune polyglandular syndrome type 2; Autoimmune Addison's disease; Autoimmune thy-
roid disease; Type 1 diabetes mellitus; Autoimmune gastritis; Celiac disease.*

INTRODUÇÃO

As síndromes poliglandulares auto-imunes (SPGA) caracterizam-se pela associação entre doenças auto-imunes endócrinas e não endócrinas.¹

A SPGA tipo 2, a forma mais comum de SPGA, associa-se a uma grande variabilidade fenotípica e as patologias que a constituem podem manifestar-se com anos de intervalo entre si. Neste contexto, perante um doente com diabetes mellitus tipo 1 ou doença de Addison auto-imunes, a SPGA tipo 2 é uma hipótese diagnóstica a considerar e a investigar. O diagnóstico precoce desta condição e das entidades que a integram permitirá uma redução importante da morbi-mortalidade associada, particularmente da que é atribuível à insuficiência adrenocortical.^{1,2}

Os marcadores de auto-imunidade, que se associam a infiltração linfocitária do órgão-alvo, são bons preditores de doença auto-imune e precedem o défice hormonal e a doença clinicamente evidente.^{3,4}

CLASSIFICAÇÃO DAS SPGA

SPGA TIPO 1

A SPGA tipo 1, também designada pelo acrónimo APECED (*autoimmune polyendocri-*

nopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy) é diagnosticada se estiverem presentes duas das três manifestações principais: candidíase mucocutânea crónica, hipoparatiroidismo auto-imune e doença de Addison auto-imune. Para um irmão de um doente com SPGA tipo 1 o diagnóstico é estabelecido desde que uma das manifestações principais ou a presença de distrofia ectodérmica seja confirmada.^{1,2,4,5,6,7}

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), seguida de hipoparatiroidismo (com diagnóstico prévio aos 10 anos) e por fim doença de Addison auto-imune (detectada antes dos 15 anos).^{2,4,5}

As manifestações *minor* englobam hipogonadismo primário, disfunção tiroideia auto-imune, diabetes mellitus tipo 1 (DM tipo 1), hipofisite, gastrite auto-imune, síndromes de malabsorção (doença celíaca, linfagiectasia intestinal, fibrose quística, insuficiência pancreática exócrina, infecção intestinal por *Giardia lamblia* ou *Candida albicans* e défice de colecistocinina), vitiligo, alopecia, hepatite crónica activa, colelitíase, síndrome de Sjögren, défice de IgA, hipergamaglobulinémia policlonal, neoplasias (carcinoma epidermóide da cavidade oral ou do esófago e adenocarcinoma gástrico) e asplenia adquirida. As manifesta-

ções de displasia ectodérmica incluem: distrofia ungueal, hipoplasia do esmalte dentário, queratoconjuntivite e calcificação da membrana timpânica.^{2,5,7}

Doentes com anticorpos anti-células do córtex supra-renal e/ou anti-21-hidroxilase (Acs anti-21-OH) positivos que apresentem candidíase ou hipoparatiroidismo são designados como tendo SPGA tipo 1 *incompleta* e invariavelmente acabam por manifestar doença de Addison auto-imune clinicamente evidente.⁵

SPGA TIPO 2

Por definição, os doentes com SPGA tipo 2 têm de apresentar obrigatoriamente insuficiência adrenocortical primária auto-imune e associadamente uma das outras duas manifestações clínicas principais: disfunção tiroideia auto-imune (Síndrome de Schmidt) e/ou DM tipo 1 auto-imune (Síndrome de Carpenter).^{1,2,4,6,7}

Um doente é designado como tendo uma SPGA tipo 2 *potencial* se pelo menos uma das duas entidades necessárias para o diagnóstico (doença de Addison e disfunção tiroideia auto-imune ou DM tipo 1) se encontrar numa fase assintomática, com marcadores de auto-imunidade positivos mas sem comprometimento funcional evidenciado por provas de estimulação. São exemplos de SPGA tipo 2 potencial a disfunção tiroideia auto-imune e/ou DM tipo 1 associada(s) a anticorpos anti-células do córtex supra-renal/Acs anti-21-OH positivos; a doença de Addison auto-imune na presença de anticorpos anti-tiroideus e/ou anti-ilhéus pancreáticos (ICA) e ainda a positividade para anticorpos anti-células do córtex supra-renal/Acs anti-21-OH e anticorpos anti-tiroideus e/ou ICA.^{2,5,6}

A SPGA tipo 2 classifica-se como *subclínica* se pelo menos uma das duas entidades exigidas para o diagnóstico não for clinicamente evidente, ainda que sejam objectiváveis alterações da função associadas a auto-imu-

nidade positiva. Enquadram-se nesta classificação a doença de Addison auto-imune associada a anticorpos anti-tiroideus (com hipo ou hipertiroidismo subclínico) e/ou ICA (com estado de hiperglicémia intermédia); a DM tipo 1 e/ou disfunção tiroideia auto-imune concomitante com anticorpos anti-células do córtex supra-renal/Acs anti-21-OH positivos (e insuficiência adrenocortical subclínica) e por fim a presença de anticorpos anti-células do córtex supra-renal/Acs anti-21-OH (com insuficiência adrenocortical subclínica) e anticorpos anti-tiroideus (com hipo ou hipertiroidismo subclínico) e/ou ICA (com estado de hiperglicémia intermédia).^{5,6}

SPGA TIPO 3

Caracteriza-se pela associação entre disfunção tiroideia auto-imune e outra doença auto-imune que não seja a doença de Addison, hipoparatiroidismo ou candidíase mucocutânea crónica.^{2,5,6}

A SPGA tipo 3 pode ser dividida em sub-classes, consoante o tipo de patologia associada à disfunção tiroideia auto-imune. A subclasse A reporta a associação a DM tipo 1, síndrome de Hirata (cursa com hipoglicémia espontânea, elevação da concentração de insulina sérica e dos títulos de anticorpos anti-insulina), hipogonadismo ou hipofisite. A subclasse B integra a gastrite auto-imune, doença celíaca, doença inflamatória intestinal, hepatite auto-imune, cirrose biliar primária ou colangite esclerosante. O doente é classificado como SPGA tipo 3C se, conjuntamente com a disfunção tiroideia auto-imune, apresentar vitiligo, alopecia, miastenia gravis, *stiff-man syndrome*, esclerose múltipla, anemia hemolítica ou trombocitopenia auto-imune. A subclasse D implica a presença de doença reumatológica associada, nomeadamente lúpus eritematoso sistémico, doença mista do tecido conjuntivo, síndrome de Sjögren, síndrome anti-fosfolípido, esclerose sistémica, artrite reumatóide, artrite reaccional ou vasculites.^{5,6}

SPGA TIPO 4

Associação entre pelo menos duas doenças auto-imunes que não possa ser integrada nas SPGA previamente descritas. Será classificado como SPGA tipo 4 um indivíduo com doença de Addison auto-imune e gastrite auto-imune, em que foi excluída DM tipo 1, disfunção tiroideia auto-imune, hipoparatiroidismo e candidíase mucocutânea crónica. À semelhança das síndromes previamente descritas, também há SPGA tipo 4 potencial, como é o caso de um doente com anticorpos anti-células do córtex supra-renal/Acs anti-21-OH positivos e gastrite auto-imune.^{2,5,6}

IPEX

A síndrome IPEX (acrónimo para *immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked*) afecta lactentes do sexo masculino.^{2,6}

A mutação associada a esta síndrome ocorre a nível do gene FOXP3, que modula a função das células T reguladoras. A apresentação clínica é variável, podendo caracterizar-se pela presença de DM tipo 1, hipotiroidismo auto-imune, enteropatia, eczema, anemia hemolítica, trombocitopenia auto-imune, linfadenopatia, infecções recorrentes e sépsis. A taxa de mortalidade é muito elevada, e raramente se verificam casos de sobrevivência para além dos 2 anos de idade, devido à gravidade do estado de malabsorção e à toxicidade da terapêutica imunossupressora exigida.^{1,2,6}

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTO-IMUNE TIPO 2

I. CARACTERIZAÇÃO

Afecta indivíduos adultos (entre os 20 e os 40 anos), com maior preponderância do sexo feminino (razão 3:1). Esta despropor-

ção é atribuível à disfunção tiroideia auto-imune, que atinge mais frequentemente o sexo feminino.^{2,8}

Relativamente à frequência relativa de cada componente, a doença de Addison auto-imune está presente em 100%, a disfunção tiroideia auto-imune em 69-82% e a DM tipo 1 em 30-52% dos casos de SPGA tipo 2. Apenas cerca de 10% dos doentes apresentam a tríade completa de manifestações major: doença de Addison auto-imune, disfunção tiroideia auto-imune e DM tipo 1. As entidades que constituem esta síndrome normalmente desenvolvem-se numa sequência cronológica específica: a DM tipo 1 geralmente precede a doença de Addison auto-imune e a disfunção tiroideia auto-imune ocorre previamente (no caso da doença de Graves), em simultâneo ou posteriormente à doença de Addison auto-imune (na tiroidite de Hashimoto).^{2,5,6}

As manifestações *minor* incluem gastrite auto-imune, hipogonadismo primário, vitiligo, alopecia, hepatite auto-imune, doença celíaca e síndrome de Sjögren. Mais raramente ainda, pode ocorrer colite ulcerosa, cirrose biliar primária, hipofisite, hipoparatiroidismo, dermatite herpetiforme, défice de IgA, artrite reumatóide, sarcoidose, acalásia, miastenia gravis, *stiff-man syndrome* e púrpura trombocitopénica idiopática.^{1,2,5,6,7,8}

II. ETIOPATOGENIA

SPGA tipo 2 é uma patologia multifactorial, comportando-se o padrão de transmissão de forma aparentemente autossómica dominante, com penetrância incompleta.^{2,6}

Múltiplos genes foram associados à SPGA tipo 2, nomeadamente:

Genes HLA

O gene HLA está localizado no cromossoma 6 e divide-se em 3 regiões: I (alelos A1 e B8), II (alelos DQ, DR e DP, que codificam o complexo major de histocompatibilidade II presente nas células apresentadoras de

antigénios) e III.^{1,9}

O alelo DR3 (DRB1*0301) em desequilíbrio de ligação com DQ2 (DQA1*0501/DQB1*0201) e o alelo DR4 (DRB1*0401/0402/0404/0405) com o DQ8 (DQA1*0301/DQB1*0302) estão associados a aumento de risco para DM tipo 1, doença de Addison auto-imune e doença celíaca. Também os haplotipos A1 e B8 condicionam maior risco para estas 3 doenças, provavelmente por também estarem em desequilíbrio de ligação com os alelos supracitados.^{1,3,4,7,9}

Dentro do alelo HLA DR4, os subtipos DRB1*0401/0402/0405 conferem maior risco para a DM tipo 1 e o DRB1*0404 associa-se mais frequentemente a doença de Addison auto-imune. Em doentes diabéticos tipo 1 que expressem o alelo DRB1*0404 e apresentem anticorpos anti-21-hidroxilase, o risco de vir a desenvolver doença de Addison auto-imune aumenta cerca de 100 vezes.^{1,7,9}

Mais de 90% dos doentes com DM tipo 1 expressam DR3 e/ou DR4 (vs 40% na população geral). O genótipo de maior risco é o DR3-DQB1*0201/DR4-DQB1*0302, que ocorre em 30 a 50% dos doentes com DM tipo 1 (consoante o diagnóstico seja em adultos ou em crianças com menos de 5 anos de idade, respectivamente), em 35% dos que têm doença de Addison auto-imune independentemente da associação ou não à DM tipo 1 e em apenas 2,4 % da população geral.^{3,7,9}

Relativamente à disfunção tiroideia auto-imune, os haplotipos de risco para a tiroidite de Hashimoto são o DR3-DQB1*0201, DR4-DQA1*0301 e DR5-DQB1*0301; no que diz respeito à doença de Graves serão o DR3-DQA1*0501, DR4-DQB1*0302 e DR5-DQA1*501. De notar que para qualquer forma de disfunção tiroideia auto-imune, os respectivos haplotipos supracitados que incluam DR3 ou DR4 estão também associados a aumento de risco para DM tipo 1, doença de Addison auto-imune e doença celíaca.³

Os haplotipos protectores para a DM

tipo 1 são DR2-DQA1*0102/DQB1*0602; DRB1*1401-DQA1*0101/DQB1*0503 e DR7-DQA1*0201/DQB1*0303. No entanto, estes haplotipos não protegem contra outras doenças auto-imunes, e o haplotipo DR2 (DRB1*01501)-DQA1*0102/DQB1*0602 associa-se a esclerose múltipla.^{7,9}

MIC-A (MHC class I chain-related A)

A proteína codificada por este gene liga-se a um receptor (NKG2D- natural killer group 2, member D) implicado na maturação tímica dos linfócitos T.¹

Os polimorfismos deste gene predis põem à perda de tolerância central e desenvolvimento de auto-imunidade na DM tipo 1 (alelo 5 e 5.1, respectivamente para doentes com diagnóstico prévio ou posterior aos 25 anos), doença de Addison auto-imune (alelo 5.1) e doença celíaca (alelos 4 e 5.1). Os alelos 6 e 9 do gene MIC-A conferem menor risco para o aparecimento de doença de Addison auto-imune.^{1,3,9}

PTPN22 (protein-tyrosine phosphatase non-receptor type 22)

A mutação implicada reduz a sinalização produzida pelos receptores das células T e pensa-se que dessa forma inviabilize a selecção negativa/apoptose das células T auto-reactivas, estando associada ao aparecimento de DM tipo 1, doença de Addison auto-imune, doença de Graves e artrite reumatóide.^{1,3}

CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4)

A molécula CTLA-4 presente nas células T liga-se ao CD28 das células apresentadoras de antigénios, inibindo a activação e proliferação das células T.

O efeito dos polimorfismos depende da sua localização: na região promotora 3' promovem a estimulação de células T e aumentam o risco de DM tipo 1; se ocorrem na região promotora 5' reduzem a activação de células T, constituindo um factor de

protecção contra DM tipo 1 e disfunção tiroideia auto-imune.^{1,3,5}

III. PATOGÉNESE

A tolerância imunológica refere-se à capacidade do organismo distinguir entre antígenos estranhos e próprios, mantendo a capacidade de defesa em processos infecciosos ou tumorais e evitando fenómenos de auto-imunidade. A tolerância central implica dois processos de selecção de células T a nível do timo: a selecção positiva que ocorre a nível do córtex (sobrevivem as células T cujo CD4 ou CD8 se liga a um antígeno do complexo major de histocompatibilidade classe II ou I, respectivamente) seguida de selecção negativa/apoptose a nível da medula (são eliminadas as células cujo receptor estabeleça ligação de alta afinidade aos antígenos do próprio organismo apresentados).¹⁰

A tolerância periférica é um mecanismo de segurança adicional que vai permitir a inactivação de células T auto-reactivas que tenham sobrevivido ao processo de selecção negativo tímico.¹⁰

Existem vários processos que parecem estar implicados no desenvolvimento de auto-anticorpos dirigidos contra múltiplas glândulas endócrinas.²

A perda de tolerância central, que traz uma perturbação da selecção negativa das células auto-reactivas, pode resultar do defeito de apresentação de antígeno específico do organismo e/ou da indução da apoptose das células T.²

Um outro mecanismo implicado é a perda de tolerância periférica, atribuível a um defeito da função supressora das células T reguladoras CD4CD25 e/ou da indução da apoptose periférica, o que permitirá que as células T auto-reactivas sejam activadas.²

Por fim, existe a hipótese que um agente externo, que apresente mimetismo antigénico com moléculas expressas por vários órgãos endócrinos, desencadeie um processo auto-imune.^{2,5}

As alterações imunológicas vão condicionar a destruição glandular progressiva, ocorrendo deterioração da produção hormonal estimulada e basal, que culmina com o aparecimento de sintomas.

III. ENTIDADES CLÍNICAS:

Diabetes mellitus tipo 1

Cerca de 33% dos diabéticos tipo 1 desenvolvem uma forma de síndrome poliglandular.³

Face a um doente com DM tipo 1 previamente bem controlado que começa a referir hipoglicémias de repetição, devemos ponderar a hipótese do indivíduo manifestar concomitantemente doença de Addison, hipotiroidismo e/ou doença celíaca, apresentando portanto critérios para ser incluído numa síndrome poliglandular. Do mesmo modo, se um diabético tipo 1 apresentar anemia sem causa óbvia, as hipóteses de doença celíaca ou gastrite auto-imune devem ser equacionadas.^{2,7,8}

Considerando o universo dos doentes com DM tipo 1, 15-30% apresentam disfunção tiroideia auto-imune, 5-10% gastrite auto-imune, 4-9% doença celíaca, 2-10% vitiligo e 0,5% doença de Addison. Verifica-se ainda que os diabéticos tipo 1 com anticorpos anti-glutamato descarboxilase 65 positivos apresentam maior risco de apresentar anticorpos anti-peroxidase tiroideia (Acs anti-TPO) e anticorpos anti-células parietais, presumivelmente pelo facto do antígeno GAD 65 se expressar no cérebro, tiróide e estômago, para além do pâncreas.³

Os marcadores de auto-imunidade que predizem o aparecimento de DM tipo 1 englobam os seguintes anticorpos: anti-glutamato descarboxilase 65 (Acs anti-GAD), anti-tirosina fosfatase (Acs anti-IA-2), anti-insulina (Acs anti-insulina), anti-transportador de zinco.⁷

Os anticorpos anti-ilhéus de Langerhans (ICA) estão presentes em cerca de 80-90% dos DM tipo 1. Contudo, verifica-se que a

frequência de Acs anti-insulina e Acs anti-IA-2 decresce à medida que o indivíduo envelhece (presentes em menos de 30% dos indivíduos com DM tipo 1 de início na idade adulta), pelo que os Acs anti-GAD são utilizados como marcadores de maior sensibili-

dade para o diagnóstico de LADA (latent autoimmune diabetes of adulthood).^{2,3,11}

Relativamente ao seguimento de um doente com DM tipo 1, sugerimos a seguinte avaliação:

TABELA I: Protocolo de seguimento de doente com DM tipo 1

<p>Acs anti-TPO, TSH e T4L</p> <ul style="list-style-type: none"> • anualmente, antecipando a determinação se entretanto surgirem sintomas sugestivos de disfunção tiroideia auto-imune^{1,2,3,7,8} 	<ul style="list-style-type: none"> • Se Acs anti-TPO positivos, avaliar TSH e T₄L a cada 6-12 meses.^{3,8} • Se TSH suprimida, dosear anticorpos anti-receptor TSH (TRAb)³
<p>Anticorpos anti-células parietais e anti-factor intrínseco</p> <ul style="list-style-type: none"> • anualmente durante os primeiros três anos e depois de 5 em 5 anos.^{3,8} 	<ul style="list-style-type: none"> • Se auto-anticorpos positivos, pedir hemograma, avaliação da cinética do ferro (ferro sérico/ferritina/saturação da transferrina/capacidade total de fixação do ferro), doseamento de vitamina B12 e gastrina, com regularidade anual.^{3,8} • Se anemia ou hipergastrinémia, realizar endoscopia digestiva alta.³
<p>Anticorpos anti-21-OH</p> <ul style="list-style-type: none"> • anualmente durante os primeiros três anos e depois de 5 em 5 anos, podendo a presença de queixas atribuíveis a insuficiência adrenocortical (hipoglicémia, hipotensão) justificar a reavaliação mais precoce da auto-imunidade da supra-renal.^{2,3,5,8,11} 	<ul style="list-style-type: none"> • Se estes anticorpos forem positivos, avaliar ionograma, actividade plasmática da renina, cortisol pós administração de tetracosactídeo, ACTH e cortisol às 8 horas da manhã. Se estes exames forem normais e ao longo do tempo o doente não apresentar clínica sugestiva de doença de Addison, pode ser suficiente reavaliar anualmente ACTH e cortisol às 8 horas da manhã.^{2,3,7,8,11}
<p>Anticorpos anti-transglutaminase tecidual ou anti-endomísio</p> <ul style="list-style-type: none"> • anualmente nos primeiros três anos e depois de 5 em 5 anos, antecipando a avaliação se se manifestarem sintomas ou sinais de alarme (hipoglicémia, anemia, osteopenia, atraso de crescimento ou pubertário).^{3,5,7,8} 	<ul style="list-style-type: none"> • Se positivos, realizar biopsia intestinal.^{3,8}

Doença de Addison

A doença de Addison é a manifestação inicial da SPGA tipo 2 em 50% dos casos, mas só se constitui como critério de diagnóstico se for auto-imune.^{8,11}

Estes doentes clinicamente podem apresentar hiperpigmentação cutânea, hipotensão, fadiga generalizada, anorexia, dor abdominal, vómitos, diarreia e perda ponderal. Em termos laboratoriais pode ser detectada hiponatrémia, hipercaliémia, acidose, hipercalcémia, hipoglicémia, anemia normocítica, linfocitose e eosinofilia.^{3,5,8}

Tanto os anticorpos anti-células do córtex supra-renal como os anti-21-hidroxilase (presentes em mais de 90% dos doentes com SPGA tipo 2 que começam a apresentar

manifestações clínicas sugestivas de insuficiência adrenocortical) são muito específicos na medida em que são positivos em apenas 0,5% dos indivíduos saudáveis. Foram detectados Acs anti-células do córtex supra-renal em 2,7% dos doentes com síndrome de Cushing, no que aparenta ser uma relação similar à presença de anticorpos anti-tiroideus em indivíduos com doença de Graves.^{2,3,5,7,11}

O valor preditivo dos Acs anti-células do córtex supra-renal e Acs anti-21-OH para o desenvolvimento de insuficiência adrenocortical é superior em crianças que em adultos, à semelhança do que se verifica com os ICA em familiares de doentes com DM tipo 1. Esta distinção justifica-se pelo facto do pro-

cesso auto-imune de destruição tecidual ser mais rápido e agressivo em jovens, podendo ainda ser atribuível ao maior potencial de risco da doença de Addison auto-imune em crianças (integrado na SPGA tipo 2 ou SPGA tipo 1, o que não ocorre em adultos). Em crianças a incidência anual é de 34,6%, com risco cumulativo de 100% ao fim de 11 anos de idade. Para adultos com auto-imunidade positiva o valor preditivo é de 4,9%/ano, com uma incidência cumulativa de 30% ao fim de 11 anos.^{2,3,5,7,11}

O risco de um indivíduo com Acs anti-células do córtex supra-renal positivos vir a manifestar doença de Addison auto-imune é maior se for jovem, se a concentração de Acs anti-células do córtex supra-renal for elevada, se estiver presente o alelo HLA B8/DR3 e se apresentar concomitantemente hipoparatiroidismo (menor risco na associação com disfunção tiroideia auto-imune e/ou DM tipo 1).^{5,11}

O grau de disfunção adrenocortical num determinado momento (prévio à doença clinicamente evidente) correlaciona-se com a concentração de Acs anti-células do córtex supra-renal e Acs anti-21-OH, mas esta vai diminuindo à medida que a doença evolui (a destruição tecidual acompanha-se da eliminação de auto-antígenos). Após 15 anos de evolução, os Acs anti-21-OH persistem em 60% dos doentes, mas os Acs anti-células do córtex supra-renal são detectáveis em menos de 10% dos casos.^{2,3,7,11}

Em indivíduos com doença de Addison auto-imune foram relatados raros casos de discrepância entre a positividade dos Acs anti-células do córtex supra-renal e Acs anti-21-OH: *Betterle et al* relatou 5 casos de doentes com Acs anti-células do córtex supra-renal positivos e Acs anti-21-OH negativos (apenas 1 correspondia a SPGA tipo 2), que atribuiu à baixa especificidade dos Acs anti-células do córtex supra-renal por imunofluorescência, sendo positivos na presença de um auto-antígeno que não a 21-hidroxilase. Por outro lado *Betterle* refe-

riu também 5 casos de indivíduos com doença de Addison auto-imune, com Acs anti-células do córtex supra-renal negativos e baixos títulos de Acs anti-21-OH (2 casos de SPGA tipo 2) e *Laureti et al* descreveu também 2 casos em que Acs anti-21-OH antecederam o aparecimento dos Acs anti-células do córtex supra-renal. Esta discrepância foi justificada por uma maior sensibilidade da técnica de imunoprecipitação (usada para detecção de Acs anti-21-OH) comparativamente com a de imunofluorescência (para Acs anti-células do córtex supra-renal). Estes dados, conjuntamente com o facto dos Acs anti-células do córtex supra-renal decaírem ao longo do tempo mais rapidamente que os Acs anti-21-OH, sugerem que os últimos possam ser mais sensíveis para diferenciar entre doença de Addison imune e não-imune de longa duração. No entanto, os dados de que dispomos presentemente são ainda insuficientes para sustentar consistentemente tal afirmação.^{5,11}

Estão descritas cinco fases na evolução da disfunção adrenocortical na doença de Addison. O estágio inicial/0 caracteriza-se pela presença de Acs anti-células do córtex supra-renal e/ou Acs anti-21-OH, sem alterações laboratoriais sugestivas de insuficiência adrenocortical (doença de Addison auto-imune *potencial*). No estágio 1 (*subclínico*) regista-se uma elevação da actividade plasmática da renina com níveis de aldosterona normais-baixos, o que confirma que a zona glomerulosa é a mais sensível à lesão imunológica. O estágio 2 (*subclínico*) caracteriza-se adicionalmente por uma resposta subnormal do cortisol à administração exógena de ACTH. Posteriormente verifica-se um ligeiro aumento da ACTH basal (estádio 3/*subclínico*), a preceder uma diminuição dos níveis de cortisol matinais, associado a um aumento significativo da ACTH e aparecimento de clínica sugestiva de doença de Addison auto-imune (estádio 4/*clínico*).^{5,8}

Os anticorpos anti-células produtoras de esteróides (Acs anti-células produtoras de

esteróides) apresentam afinidade para as células do córtex supra-renal, as células de Leydig dos testículos, as células tecais dos ovários e os sinciotrofoblastos da placenta. Os antigénios-alvo dos Acs anti-células produtoras de esteróides são a 17-hidroxilase (17-OH), a enzima de clivagem da cadeia lateral (P450scc) e outros antigénios ainda não identificados.¹¹

Os Acs anti-células produtoras de esteróides, os anticorpos anti-P450scc (Acs anti-P450scc) e anti-17-hidroxilase (Acs anti-17-OH) estão presentes em 20-30% dos indivíduos com doença de Addison auto-imune e predizem o risco de falência gonadal prematura (verifica-se maior prevalência e valor preditivo destes anticorpos em mulheres). Raramente estão presentes em doentes com hipogonadismo sem doença de Addison auto-imune. Indivíduos do sexo masculino com doença de Addison auto-imune raramente evoluem para hipogona-

dismo hipergonadotrófico, mesmo que apresentem anticorpos anti-células produtoras de esteróides.^{2,8,11}

Relativamente aos indivíduos com doença de Addison auto-imune e falência gonadal prematura, 80-90% apresentam Acs anti-células produtoras de esteróides, 60-80% Acs anti-P450scc e 40-50% Acs anti-17-OH. É portanto preferível utilizar os Acs anti-células produtoras de esteróides como método de rastreio.¹¹

Cerca de 40-50% dos indivíduos com doença de Addison auto-imune irão desenvolver outra patologia auto-imune: 70% dos doentes com Acs anti-21-OH apresentam também anticorpos dirigidos contra a tireóide; 6-20% têm ICA e 6% manifestam anemia perniciosa.^{3,7}

Relativamente ao seguimento de um indivíduo com doença de Addison, recomendam-se os seguintes doseamentos:

TABELA II: Protocolo de seguimento de indivíduo com doença de Addison

Acs anti-TPO e TSH ^{1,2,5,7,11}	<ul style="list-style-type: none"> Se Acs anti-TPO positivos, avaliar T4L.¹¹ Se hipertiroidismo subclínico ou clínico, dosear TRAb.¹¹
Acs anti-GAD, Acs anti-insulina e Acs anti-IA-2 ^{1,2,5,7,11}	<ul style="list-style-type: none"> Se forem positivos (número de anticorpos positivos ajuda a prever o risco para DM tipo 1) determinar a glicemia em jejum. Eventualmente poder-se-á realizar a prova de tolerância à glicose oral ou a prova de tolerância à glicose endovenosa.^{7,11}
Anticorpos anti- células produtoras de esteróides em mulheres ^{2,8,11}	<ul style="list-style-type: none"> Se positivos, determinar níveis de FSH, LH e esteróides sexuais⁸
Anticorpos anti-transglutaminase tecidual ¹	<ul style="list-style-type: none"> Se positivos, realizar biópsia intestinal.⁸
Calcémia e fosfatémia ⁸	<ul style="list-style-type: none"> Se hipocalcémia e/ou hiperfosfatémia, avaliar a PTH (associação a SPGA tipo 1). Na SPGA tipo 2 a hipocalcémia associa-se mais frequentemente a doença celíaca do que a hipoparatiroidismo.⁸

A auto-imunidade referida deve ser reavaliada a cada 2-3 anos (à excepção dos Acs anti-TPO, cuja determinação deve ser anual).²

Disfunção tiroideia auto-imune

A disfunção tiroideia auto-imune ocorre em 80-90% dos doentes com SPGA tipo 2 e reporta-se a tiroidite auto-imune que curse com hipotiroidismo ou hipertiroidismo (ex:

tiroidite de Hashimoto, doença de Graves).³

Relativamente aos marcadores de auto-imunidade, os anticorpos anti-peroxidase tiroideia (Acs anti-TPO) e os anti-tiroglobulina (Acs anti-TG) estão presentes, respectivamente, em 90-100% e 60-70% dos doentes com disfunção tiroideia auto-imune. Mais de 90% dos indivíduos com doença de Graves apresentam TRAb positivos. Na população em geral, os Acs anti-TPO e Acs

anti-TG são mais prevalentes em mulheres na faixa etária entre os 50 e os 79 anos, que habitem em áreas com défice de iodo.^{2,11}

Concentrações elevadas de TSH ou de Acs anti-TPO/Acs anti-TG predizem maior risco de progressão para o hipotiroidismo.³

Verifica-se que dos doentes com disfunção tiroideia auto-imune apenas 1% apresenta Acs anti-21-OH, 2-4% são afectados pela doença celíaca e 3-5% têm ICA ou clínica de DM tipo 1. Mais comumente, a disfunção tiroideia auto-imune pode associar-se a gastrite auto-imune, vitiligo, alopecia, miastenia gravis e síndrome de Sjögren. Quando há associação entre disfunção tiroideia auto-imune e outra endocrinopatia, habitualmente a disfunção tiroideia auto-imune não é a manifestação inicial. Sendo a disfunção tiroideia auto-imune uma patologia de considerável prevalência mas raramente associada a outras patologias auto-imunes, aparentemente não se justifica o rastreio sistemático de endocrinopatias auto-imunes, por oposição às recomendações para a DM tipo 1 e doença de Addison.^{2,3,7}

No entanto, considerando que 50% dos doentes com gastrite auto-imune têm Acs anti-TPO positivos, há quem recomende o rastreio desta patologia em doentes com disfunção tiroideia auto-imune. Esta associação pode ser atribuída à presença dos Acs anti-GAD, que condicionam a destruição de outros órgãos que expressem o antigénio GAD 65, nomeadamente o estômago e a tiróide.^{3,8}

Gastrite auto-imune

O factor intrínseco, produzido conjuntamente com o ácido clorídrico pelas células parietais do fundo e corpo gástricos, acopla-se à cobalamina a nível do intestino e posteriormente liga-se ao receptor cubulina do íleo, favorecendo a entrada no enterócito e posterior absorção da cobalamina para o sangue.¹²

Cerca de 60-85% dos doentes com gastri-

te auto-imune apresentam anticorpos anti-células parietais, mas apenas 30-50% têm anticorpos anti-factor intrínseco (que englobam os tipo I- impedem ligação do factor intrínseco à cobalamina e os tipo II- inibem a ligação do complexo factor intrínseco-cobalamina à mucosa ileal). Relativamente aos doentes que apresentam anemia perniciosa, 70% apresentam anticorpos anti-factor intrínseco tipo I e 35-40% anticorpos anti-factor intrínseco tipo II.^{3,11,12}

Os anticorpos anti-células parietais são dirigidos contra a bomba de protões H⁺-K⁺ATPase, induzindo um défice de produção de ácido. O estado de acloridria contribui para o desenvolvimento de anemia ferripriva, anemia perniciosa (acloridria e défice de factor intrínseco são co-factores para malabsorção de cobalamina), adenocarcinoma e tumor carcinóide gástrico (induzido pela hipergastrinémia compensatória à acloridria).³

Doentes com gastrite auto-imune devem ser submetidos à avaliação anual do hemograma, doseamento de vitamina B12, cinética do ferro (ferro sérico/ferritina/saturação da transferrina/capacidade total de fixação do ferro) e gastrina.^{3,12}

Na anemia microcítica de origem ferripriva, os níveis séricos de ferro, ferritina e a saturação da transferrina encontram-se diminuídos, registando-se um aumento da capacidade total de fixação do ferro.¹³

A anemia megaloblástica sugere défice de vitamina B12, o que é confirmado se os níveis de B12 forem inferiores a 100 pg/ml. Todavia, se o doseamento estiver entre 100 e 300 pg/ml, o diagnóstico é duvidoso e deve ser confirmado pela detecção de níveis elevados de ácido metilmalónico. Nestes casos, as manifestações neurológicas e psiquiátricas podem preceder as alterações hematológicas, sendo necessário corrigir o défice para reverter as manifestações clínicas.^{8,12}

Doença celíaca

A doença atinge os segmentos mais proximais do intestino delgado, condicionando

malabsorção de ferro, ácido fólico, cálcio e subsequente anemia, osteoporose e atraso de crescimento. Os doentes podem ser assintomáticos (*forma latente* com autoanticorpos positivos mas mucosa intestinal normal e *forma silenciosa* com autoanticorpos positivos e alterações histopatológicas sugestivas de doença celíaca) ou referir queixas de distensão abdominal, diarreia e perda de peso. Associa-se ainda a aumento de risco para linfoma e carcinoma intestinal.^{9,14,15}

A doença celíaca é uma doença multifactorial, com componente genético e ambiental. A gliadina presente em alimentos com glúten desencadeia (em indivíduos geneticamente predispostos) uma resposta imunitária dirigida principalmente contra o auto-antígeno transglutaminase, levando ao aparecimento de lesões intestinais. Cerca de 90% dos doentes caucasianos com doença celíaca apresentam o haplotipo A1-B8-DR3-DQA1*0501, DQB1*0201 (designado por haplotipo ancestral 8.1), que se associa a maior risco para a DM tipo 1, dermatite herpetiforme, défice selectivo de IgA, doença de Graves e doença de Addison auto-imune. O segundo alelo mais frequentemente associado a doença celíaca é o DQB1*0302.^{9,16}

Os anticorpos anti-transglutaminase (Acs anti-transglutaminase IgA), anti-gliadina (Acs anti-gliadina IgA) e anti-endomísio (Acs anti-endomísio) podem estar presentes na doença celíaca. Verifica-se que os títulos Acs anti-gliadina IgA diminuem após algum tempo de dieta sem glúten, sendo os Acs anti-transglutaminase IgA e Acs anti-endomísio os mais sensíveis (0,89-0,90) e específicos (0,98-0,99). O doseamento dos Acs anti-transglutaminase IgA é económico, simples e automatizado, sendo geralmente recomendado como primeiro passo do rastreio e, se positivo, é complementado com a avaliação dos Acs anti-endomísio.^{3,11,15}

Face a marcadores de auto-imunidade positivos, deverá realizar-se biópsia do intestino delgado e, se esta apresentar alte-

rações histopatológicas sugestivas da doença, iniciar dieta isenta de glúten. Não é ainda evidente se os indivíduos com doença de Addison auto-imune sob glicocorticóides e Acs anti-transglutaminase IgA positivos mas mucosa intestinal normal podem constituir falsos negativos.^{3,16}

O diagnóstico é estabelecido com base nas alterações histopatológicas do intestino delgado e no desaparecimento da clínica, marcadores imunológicos e características histológicas após a evicção do glúten normalmente presente na dieta do doente.^{14,15}

V. DIAGNÓSTICO E SEGUIMENTO DA SPGA TIPO 2

Para o diagnóstico de SPGA tipo 2 é necessário que o doente apresente doença de Addison auto-imune associada a disfunção tiroideia auto-imune ou DM tipo 1, todas comprovadamente de origem auto-imune.^{8,11}

Indivíduos com doença de Addison auto-imune, DM tipo 1, vitiligo diagnosticada na juventude, amenorreia primária ou secundária ou falência gonadal prematura devem ser estudados no sentido de determinar a existência de outros componentes da SPGA tipo 2. Sempre que haja suspeita de SPGA tipo 2 deve realizar-se uma anamnese (incluindo antecedentes familiares, com caracterização da apresentação clínica da síndrome nos afectados) e exame objectivo minuciosos, que contribuam para orientar o diagnóstico.^{2,8}

A presença de auto-anticorpos específicos prediz a progressão para a doença evidente; estes marcadores podem portanto ser utilizados para diagnosticar precocemente as entidades que constituem a SPGA tipo 2 e reduzir a morbi-mortalidade associada. A avaliação funcional justifica-se perante auto-anticorpos positivos ou clínica muito sugestiva de patologia auto-imune subjacente.⁸

Recomenda-se que em casos suspeitos seja realizada a seguinte avaliação:

TABELA III: Protocolo de abordagem de doente com suspeita de SPGA tipo 2

Acs anti-células do córtex supra-renal; Acs anti-21-OH ⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Se positivos, determinar actividade plasmática da renina, cortisol pós-administração de tetracosactídeo, ACTH/cortisol às 18-23 horas e ACTH/cortisol às 8 horas da manhã, anualmente
Acs anti-GAD, Acs anti-IA-2, Acs anti-insulina e ICA ⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Se positivos, realizar glicemia em jejum anualmente • Eventualmente poder-se-á realizar a prova de tolerância à glicose oral ou a prova de tolerância à glicose endovenosa
Acs anti-TPO, Acs anti-TG ⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Se positivos, avaliar TSH e T₄L anualmente
Acs anti-células produtoras de esteróides em mulheres ⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Se positivos, determinar níveis de FSH, LH e esteróides sexuais anualmente
Anticorpos anti-transglutaminase tecidual ou anti-endomísio ⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Se positivos, realizar biopsia intestinal.
Anticorpos anti-células parietais gástricas (rastrear apenas se marcadores de auto-imunidade para a disfunção tiroideia auto-imune ou DM tipo 1 forem positivos) ^{3,8}	<ul style="list-style-type: none"> • Se estes forem positivos, avaliar hemograma, cinética do ferro, doseamentos de vitamina B12 e de gastrina anualmente.

A forma de apresentação e a evolução da SPGA tipo 2 é imprevisível, sendo necessário um seguimento cuidadoso a longo prazo.

Os parâmetros que devem ser reavaliados e o momento de reavaliação devem ser determinados caso a caso (já descrito anteriormente para doentes com DM tipo 1 ou doença de Addison auto-imune), consoante a probabilidade do doente vir a manifestar outra endocrinopatia auto-imune. Para personalizar o seguimento, devemos considerar os antecedentes familiares, os marcadores auto-ímunes que se revelaram positivos (e a existência de correlação forte entre patologias que partilhem antigénios, como é o caso da imunidade tirogástrica) e atender ainda ao custo-eficácia das provas disponíveis e à possibilidade de intervir activamente e reduzir a morbi-mortalidade associada às patologias que estamos a rastrear.⁸

De facto, apesar de presentemente não existir nenhuma intervenção que comprovadamente detenha a progressão para a DM tipo 1, o facto do doente estar alertado para o risco de vir a manifestar essa doença pode implicar que recorra aos serviços de saúde atempadamente e não numa fase de cetoadidose com potencial letal. Por esse motivo, justifica-se o rastreio da DM tipo 1 em casos de suspeita de SPGA tipo 2.

Os familiares em primeiro grau de doentes com SPGA tipo 2 devem ser também submetidos a uma avaliação que inclua Acs anti-células do córtex supra-renal, Acs anti-21-OH, Acs anti-GAD, Acs anti-IA-2, Acs anti-insulina, ICA, Acs anti-TPO, Acs anti-TG. Se o *propositum* apresentar disfunção tiroideia auto-imune justifica-se também a avaliação dos anticorpos anti-células parietais gástricas.⁸

VI. TRATAMENTO

Para cada indivíduo, o tratamento das entidades que constituem o SPGA tipo 2 é similar ao tratamento que seria proposto se estas fossem diagnosticadas isoladamente. Contudo, existem determinadas precauções de tratamento que devem ser cumpridas.²

Precauções especiais

Um doente com hipertiroidismo ou com introdução recente de levotiroxina apresenta uma depuração hepática de cortisol aumentada, o que pode evidenciar uma insuficiência adrenocortical subclínica pré-existente. Portanto, a doença de Addison auto-imune deve ser obrigatoriamente excluída antes de se iniciar tratamento com levotiroxina e, face a uma provável doença de Addison auto-imune, o tratamento da

insuficiência adrenocortical aguda não deve ser protelado até se dispor dos resultados dos exames realizados. Do mesmo modo, um doente com doença de Addison auto-imune prévia, e que surge com hipertiroidismo de difícil controlo, necessitará de duplicar a dose diária de glicocorticóide até que o estado de eutiroidismo seja novamente atingido.^{2,8,11}

Os doentes com DM tipo 1 que surgem com doença de Addison auto-imune provavelmente necessitarão de reduzir as doses de insulina até que a insuficiência adrenocortical seja controlada. Por outro lado, se a dose de reposição de glicocorticóides for muito elevada, as necessidades de insulina poderão aumentar exponencialmente.^{2,8}

O cortisol inibe a libertação de TSH. Deste modo, um indivíduo com doença de Addison auto-imune pode apresentar TSH elevada sem que isso corresponda na prática a uma situação de hipotiroidismo subclínico; e o valor de TSH normaliza após reposição de glicocorticóides. Perante a suspeita de doença de Addison auto-imune deve evitar-se precipitação na introdução de levotiroxina, que se pode revelar desnecessária ou mesmo contraproducente.^{2,7}

Os doentes com DM tipo 1 que surgem com hipertiroidismo necessitarão de aumentar as doses de insulina até que atinjam novamente o estado de eutiroidismo.³

VII. PROGNÓSTICO

Nos indivíduos com SPGA tipo 2, a sobrevida e qualidade de vida estão frequentemente reduzidas comparativamente com a população geral, o que é maioritariamente atribuível à presença de doença de Addison auto-imune.²

CONCLUSÕES

Atendendo a que 40 a 50% dos indivíduos com doença de Addison auto-imune e

33% dos que têm DM tipo 1 irão manifestar um SPGA, é exigível que se adopte um protocolo de abordagem que inclua a pesquisa de outras patologias auto-imunes. Desta forma proceder-se-á a um diagnóstico precoce da SPGA implicada, com evidente repercussão benéfica sobre o prognóstico.

Existem determinadas situações que devem constituir sinais de alarme para a presença da SPGA, nomeadamente doentes com DM tipo 1 previamente bem controlados que surgem com hipoglicémias de repetição injustificadas ou com anemias sem factor etiológico provável.

Para além da evidente morbimortalidade associada à insuficiência adrenocortical aguda e às complicações agudas e crónicas da DM tipo 1, o doente com SPGA tipo 2 apresenta ainda um risco acrescido de neoplasias associadas a entidades como a gastrite auto-imune (adenocarcinoma e carcinoma gástrico) e à doença celíaca (linfoma e carcinoma intestinal).

A abordagem terapêutica deve ser ponderada em função das múltiplas patologias presentes: num doente com hipotiroidismo a introdução de levotiroxina pode revelar-se uma atitude perniciosa, ao evidenciar uma insuficiência adrenocortical previamente subclínica.

A personalização do seguimento e das precauções de tratamento, atendendo às comorbilidades presentes em cada caso, certamente contribuirá para uma melhoria da sua qualidade de vida e, eventualmente, da sua sobrevida.

BIBLIOGRAFIA

1. Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol*. 2010; 6:270-277
2. Owen CJ, Cheetham TD. Diagnosis and management of polyendocrinopathy syndromes. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2009; 38:419-436
3. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2009; 67:376-387
4. Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatric annals*. 1980; 9:154-162
5. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune Adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocrine Reviews*. 2002; 23:327-364
6. Queiroz MS. Diabetes melito tipo 1 no contexto das poliendocrinopatias auto-imunes. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52:198-204
7. Michels AW, Eisenbarth GS. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS-1) as a model for understanding autoimmune polyendocrine syndrome type 2 (APS-2). *Journal of Internal Medicine*. 2009; 265:530-540
8. Schatz DA, Winter WE. Autoimmune polyglandular syndrome II: clinical syndrome and treatment. *Endocrinol Metabol Clin N Am*. 2002; 31:339-352
9. Robles DT, Fain PR, Gottlieb PA, Eisenbarth GS. The genetics of autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Endocrinol Metabol Clin N Am* 2002; 31:353-368
10. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. T-cell maturation, activation, and differentiation. In: Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. *Kuby Immunology*. 4th edition. New York: W.H. Freeman and Company; 2000. 239-267
11. Falorni A, Laureti S, Santeusano F. Autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Endocrinol Metabol Clin N Am*. 2002; 31:369-389
12. Hoffbrand AV. Megaloblastic anemias. In: Fauci AS et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th edition. McGraw-Hill Companies; 2008. 643-651
13. Adamson JW. Iron deficiency and other hypoproliferative anemias. In: Fauci AS et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th edition. McGraw-Hill Companies; 2008. 628-634
14. Binder HJ. Disorders of absorption. In: Fauci AS et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th edition. McGraw-Hill Companies; 2008. 1880-1882
15. van der Windt DAWM, Jellema P, Mulder CJ, Kneepkens CMF, van der Horst HE. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *JAMA*. 2010; 303:1738-1746
16. Betterle C, Lazzarotto F et al. Celiac disease in North Italian patients with autoimmune Addison's disease. *European Journal of Endocrinology*. 2006; 154:275-279