



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2021
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Incidencia, Prevalencia y Posibilidad de una
Adecuación de la Nomenclatura del Síndrome
Pluriglandular Autoinmune como Síndrome
Multiorgánico Autoinmune.**

**Incidence, Prevalence and Possibility of an Adequacy of the
Nomenclature of Autoimmune Pluriglandular Syndrome as
Autoimmune Multiorgan Syndrome.**

Apellido y Nombre del Alumno: SODER, Pedro Henrique

*Pedrohenrique.soder@alumnos.uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana*

Apellido y Nombre del Tutor: CRUCIANI, Adrian Jorge

*AdrianJorge.Cruciani@UAI.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana*

Incidencia, Prevalencia y Posibilidad de una Adecuación de la Nomenclatura del Síndrome Pluriglandular Autoimmune como Síndrome Multiorgánico Autoimmune.

Incidence, Prevalence and Possibility of an Adequacy of the Nomenclature of Autoimmune Pluriglandular Syndrome as Autoimmune Multiorgan Syndrome.

Autores: Soder P H, Cruciani A J

Resumen

Introducción: Los Síndromes Poliglandulares Autoinmunes (SPA) comprenden un grupo heterogéneo de patologías de origen genético o de carácter espontáneo con un espectro infrecuente y que se caracterizan por presentar afecciones en diversas glándulas endocrinas, sin embargo, también pueden comprometer diferentes órganos. Las afecciones contenidas dentro de esta definición son el Síndrome Pluriglandular Autoimmune de tipo I, el Síndrome Pluriglandular de tipo II y el Síndrome de Poliendocrinopatía ligada al cromosoma X, aunque también existen los SPA de tipo III y el de tipo IV. **Material y métodos:** Revisión Sistemática utilizando el buscador bibliográfico de PubMed. **Resultados:** Se ha demostrado que el Síndrome Poliglandular Autoimmune no tiene solamente afecciones de tipo endócrinas. **Conclusión:** Como las diferentes afecciones generadas por el síndrome no son totalmente de origen endócrinas se recomienda hacer una re denominación de la nomenclatura del SPA hacia Síndrome Multiorgánico Autoimmune.

Palabras Clave: "Polyendocrinopathies, Autoimmune"; "Incidence"; "Prevalence"; "Autoimmune polyendocrinopathy syndrome, type 1"; "Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked Syndrome".

Abstract

Background: The Autoimmune Polyglandular Syndromes comprises a heterogeneous group of pathologies of genetic origin or of spontaneous nature with an infrequent spectrum and that are characterized by presenting affections in different endocrine glands, however, they can also attack different organs. The conditions contained within this definition are Type I Autoimmune Pluriglandular Syndrome, Type II Pluriglandular Syndrome and X-linked Poliendocrinopathy Syndrome, although there are also SPAs Type III and Type IV. **Material and methods:** Systematic Review using the PubMed bibliographic search engine. **Results:** It has been shown that Autoimmune Polyglandular Syndrome does not only have endocrine-type conditions. **Conclusion:** As the different conditions generated by the Syndrome are not totally endocrine in origin, it is recommended to rename the SPA nomenclature towards Autoimmune Multiorgan Syndrome.

Keywords: ("Polyendocrinopathies, Autoimmune"; "Incidence"; "Prevalence"; "Autoimmune polyendocrinopathy syndrome, type 1"; "Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked Syndrome")

INTRODUCCIÓN

Los Síndromes Pluriglandulares Autoinmunes (SPA o PAS) son definidos como la presencia, en un mismo individuo, de un trastorno endocrino asociado a alguna patología que tenga origen autoinmune,

La primera literatura encontrada en relación con patologías autoinmunes que afectan a los órganos endocrinos fue descrita en 1855, donde Thomas Addison (que fue quien describió en 1849(1) la Anemia de Addison-Biermer) fue el primero en describir los signos y síntomas de una Adrenalitis de etiología Autoinmune. Además, observó que su paciente exhibía lesiones en la piel que son compatibles con lo que hoy conocemos como vitiligo, por este motivo, posteriormente el vitiligo pasó a ser reconocido como una enfermedad de etiología autoinmune.

Los primeros artículos escritos sobre el Síndrome Pluriglandular Autoinmune (SPA) fueron descritos en 1926 por Schmidt, quien publicó dos casos en que encontró la enfermedad de Addison asociada a Tiroiditis Linfocítica Crónica, que es hoy conocida como síndrome de Schmidt. Sin embargo, no fue hasta 1980 cuando Neufeld(2) describió un caso de patología Tiroidea, Insuficiencia Suprarrenal y Candidiasis Mucocutánea, que se introdujo el término de SPA.

En 1964, Carpenter et al, hicieron una publicación de un caso de Síndrome de Schmidt que estaba asociado a Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), y así sucesivamente se describieron la prevalencia de enfermedades autoinmunes que estén asociadas a la enfermedad de Addison, como la tiroiditis de Hashimoto, Gastritis Crónica Atrófica, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Enfermedad de Graves, Diabetes mellitus de tipo 1, Hipoparatiroidismo, Hipogonadismo Hipergonadotrópico, Candidiasis Crónica, Alopecia, Enfermedad Celíaca, Anemia Perniciosa, Vitiligo y Esclerosis Múltiple(3).

Los Síndromes Pluriglandulares Autoinmunes (SPA o PAS) comprenden un grupo con diversas condiciones clínicas que se caracterizan por el deterioro funcional de múltiples glándulas endócrinas que ocurren debido a la pérdida de la inmunidad(4), la cual puede ocurrir por pérdida de la tolerancia, tanto central como periférica de los linfocitos B y T. La tolerancia central es realizada mediante la selección positiva y negativa que depende si los linfocitos van a presentar mucha o poca afinidad para los auto antígenos, que ocurre en el Timo (Linfocito T) o Medula Ósea (Linfocito B), eso ocurre en condiciones normales. La tolerancia periférica de los linfocitos T es producida mediante 5 mecanismos: apoptosis por interacción fas/fasL, por la ausencia de una segunda señal coestimulante, por supresión activa del LT CD8, por un predominio de una respuesta Th2 en contra a la Th1 generando un aumento de la Interleucina 4 (IL4) y disminuyendo el Interferón Gamma (INF Gamma), y por nunca haber un encuentro con el auto antígeno. Por otro lado, la tolerancia

periférica de los linfocitos B ocurre en los tejidos de la periferia en ausencia de la célula T, en que los linfocitos B perderán su capacidad de responder a los auto antígenos, siendo incapaces de activar la tirosin quinasa como la Syk, y con todo eso, terminan perdiendo su capacidad de migrar hasta los folículos linfoides (que ocurre después de la exposición a los auto antígenos), por lo tanto, no son activadas.

En la clasificación se empezaron a organizar los Síndromes Poliglandulares Autoinmunes en dos grupos, los tipos 1 y 2. Con el pasar del tiempo, fue demostrado que había otros síndromes con un origen autoinmune que no cumplían en su totalidad con la clasificación previa. Entonces Betterle et al en 2002 terminó publicando una nueva clasificación que fue basada en Neufeld y Blizzard(2), que todavía está vigente en la actualidad. Hoy, se dividen los Síndromes Autoinmunes Pluriglandulares en subtipos, SPA tipo I, SPA tipo II, SPA tipo III, SPA tipo IV e Síndrome IPEX.

El Objetivo de este trabajo es estudiar la posibilidad de una re denominación desde Síndrome Poliglandular Autoinmune (SPA) para Síndrome Multiorgánico Autoinmune (SMA).

MATERIALES Y MÉTODOS

El artículo consiste en un Estudio Retrospectivo, compuesto por una Revisión Sistemática de la literatura que presenta características de un estudio transversal, observacional y descriptivo donde se utilizó información de diferentes artículos científicos, estudios y casos clínicos. El foco principal es la posibilidad de re denominación desde SPA (Síndrome Poliglandular Autoinmune) a SMA (Síndrome Multiorgánico Autoinmune o Síndrome Multisistémico Autoinmune).

El presente estudio fue guiado para responder a la pregunta PICO: ¿Posibilidad de re denominación del Síndrome Poliglandular Autoinmune (SPA) para Síndrome Multiorgánico Autoinmune (SMA) ya que su afección no está limitada a glándulas endócrinas?

Para iniciar la búsqueda bibliográfica se utilizó sitio del "National Library of Medicine" (PubMed), utilizando términos Mesh como: "Polyendocrinopathies, Autoimmune"[Mesh] encontrando 1323 resultados; se buscó también a partir de la utilización de un término booleano: ("Polyendocrinopathies, Autoimmune"[Mesh]) AND "Polyendocrinopathies, Autoimmune/genetics" [MAJR] encontrando 477 resultados. Fue hecha una búsqueda en PubMed utilizando el término "Autoimmune Pluriglandular Syndrome" encontrando 13 resultados, también se utilizó el filtro "Systematic Review" encontrando 1 resultado. Así mismo, se buscó también el término "Autoimmune Polyendocrine Syndromes" encontrando 415 resultados, a partir del uso los filtros de "Review" fueron encontrados 82 resultados para el primero, y el filtro

"Comparative Study" encontrando 26 resultados para el segundo.

Se utilizó el Google scholar para buscar el término: "Autoimmune polyglandular syndrome".

Se hizo también una búsqueda en PubMed sobre los subtipos del síndrome, utilizando los términos: "Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1"; "Autoimmune Polyglandular Syndrome type 2"; "Polyglandular Autoimmune Syndrome Type III"; "TYPE 4 POLYGLANDULAR AUTOIMMUNE SYNDROME"; "X-linked autoimmunity–allergic dysregulation syndrome"; "Polyendocrinopathies, Autoimmune/therapy"[MeSH].

Criterios de Inclusión:

- Artículos que proporcionan una descripción general de lo que es un Síndrome Poliglandular Autoinmune;
- Estudios que hagan referencia a cada uno de los subtipos I, II, III y IV presentes dentro del síndrome;
- Estudios que expliquen los mecanismos genéticos presentes en el síndrome;
- Artículos que expliquen sobre el Síndrome IPEX.

Criterios de Exclusión:

- Se excluyeron los artículos que no presenten evidencia suficiente o no aporten datos para el metaanálisis;
- Serán excluidos los artículos que no cumplan ningún de los criterios de inclusión mencionados previamente;
- Estudios que describan solamente los tratamientos utilizados en los Síndromes.

Utilizando la base de PubMed para hacer la búsqueda bibliográfica, y con la aplicación de los respectivos filtros se encontraron un total de 1909 artículos, donde 1801 fueron eliminados luego de la lectura de sus títulos y/o resúmenes. De los 108 artículos seleccionados, 61 fueron eliminados después de utilizar los criterios de inclusión y exclusión. De las 47 investigaciones utilizadas, 24 fueron utilizadas con la finalidad de proporcionar la base teórica para la realización de la investigación, finalmente, se han utilizado 23 artículos para la realización de ésta. Figura 1.

Un estudio hecho por Kahaly y Frommer de 2018, indica como resultado que las SPA son enfermedades multifactoriales que exhiben dos patologías de etiología autoinmune, además de que el SPA presenta una gran heterogeneidad de síndromes y que el mismo comprende varias patologías no endócrinas(5).

En 2007 un estudio hecho por Molina Garrido describió que los SPA son aquellos síndromes que presentan por lo menos dos insuficiencias en las glándulas endocrinas como consecuencia de un componente inmunológico(6).

Un caso clínico escrito en 2013 por Carvallo et al, describe el caso de una paciente diagnosticada con SPA de tipo II presentando como enfermedades asociadas: Enfermedad de Addison, Miastenia gravis y Tiroiditis de Hashimoto indicando la necesidad de un tratamiento multidisciplinario(1).

SPA TIPO I:

Un artículo de 1998 de Betterle et al, describió que las principales manifestaciones clínicas presentes en el SPA de tipo I son candidiasis mucocutánea crónica, insuficiencia adrenal autoinmune e hipoparatiroidismo crónico mientras que las manifestaciones clínicas menores son el hipogonadismo hipergonadotrópico autoinmune, hepatitis crónica, gastritis atrófica crónica, alopecia, Síndrome de Sjögren, malabsorción, vasculitis, anemia perniciosa, Síndrome de Turner, anemia hemolítica, enfermedad autoinmune de la tiroides, hipofisitis, queratoconjuntivitis, diabetes mellitus insulínoddependiente(7).

SPA TIPO II:

Un artículo publicado en 2012 por Kahaly, dice que la SPA de tipo II es caracterizada por la presencia de enfermedad de Addison asociada a por lo menos una de las siguientes: diabetes tipo I o enfermedad tiroidea autoinmune. Además, pueden estar asociadas otras enfermedades de origen endócrina (hipogonadismo, hipoparatiroidismo) o de enfermedades no endócrinas (vitiligo, anemia perniciosa, hepatitis autoinmune, gastritis autoinmune o miastenia gravis), de todas formas no es tan común la presencia de manifestaciones menores como lo es en el SPA tipo I(8).

RESULTADOS



Figura 1 – Fuente: Autor 2021

SPA TIPO III:

Un estudio hecho por Kim SJ et al en 2013, describe que la SPA de tipo III se acompaña de patologías tiroideas autoinmunes además de otra enfermedad de tipo autoinmune que no sea la enfermedad de Addison(9).

SPA TIPO IV

El estudio hecho en 2016 por Mihalache et al, describe un raro caso de SPA tipo IV caracterizado por la presencia de diabetes mellitus tipo I, hipotiroidismo y enfermedad celíaca(10).

SÍNDROME IPEX:

Un artículo escrito por Patel en 2001, describe que los principales síntomas del síndrome generalmente empiezan en la infancia e incluyen diarrea prolongada, diabetes mellitus

insulinodependiente, dermatitis ictiosiforme, anemia hemolítica y tiroiditis(11).

PREVALENCIA

Un artículo publicado en el año de 2018 por Husebye et al, estima que la prevalencia del Síndrome tipo I en general sería de 1:80.000 en la mayoría de los países, con prevalencia aumentada en países como la Cerdeña (1:14.000), Finlandia (1:25.000) y Persas Judíos viviendo en Israel con 1:9.000 personas(4).

Un estudio hecho por Kahaly en 2009, indica que la prevalencia del SPA tipo I es muy rara, y el SPA tipo II es relativamente común, mientras que la incidencia del SPA tipo I es de <1:100.000/año y el tipo II es de 1-2:10.000/año(12). Tabla 1.

Autor	Año de publicación	Tipo de estudio	Resultados
G. J. Kahaly y L. Frommer	2018	Revisión	SPA son enfermedades multifactoriales y comprenden patologías no endócrinas.
M.J. Molina Garrido, C. Guillén Ponce, M. Guirado Risueño, A. Mora y A. Carrato	2007	Revisión	Los SPA presentan componentes inmunológicos.
H. Carvallo, P. Errea, S. Zappa, J. Della Penna, C. Vadillo, S. Manzanares, L. Pirota, L. De Bernardo y L. Aranda.	2013	Caso Clínico	Caso de SPA tipo II y necesidad de tratamiento multidisciplinario.
C. Betterle, N. A. Greggio, M. Volpato	1998	Revisión Clínica	Describe las principales manifestaciones clínicas del SPA de tipo I.
G. J. Kahaly	2012	Revisión	Describe las principales manifestaciones clínicas del SPA de tipo II.
S. Jin Kim, S. Kim, H. Kim, H. Chang y H. Cho	2013	Caso Clínico	Describe las manifestaciones clínicas de un caso de SPA tipo III.
L. Mihalache, L.I. Arhire, A. Gherasim, M. Graur y C. Preda	2016	Revisión	Describe un raro caso de una SPA de tipo IV.
D. D. Patel	2001	Revisión	Describe las principales manifestaciones clínicas del Síndrome IPEX.
E. S. Husebye, M. S. Anderson y O. Kämpe	2018	Revisión	Describe la prevalencia del SPA de tipo I.
G. J. Kahaly	2009	Revisión	Describe la prevalencia del SPA de tipo II.

Tabla 1 - Fuente: Autor 2021

DISCUSIÓN

Actualmente los Síndromes Autoinmunes Pluriglandulares se dividen en cuatro subtipos:

El tipo I (SPA Tipo I) también conocido como APECED (Autoinmune Poliendocrinopatía-Candidiasis-Ectodérmico Distrofia) es un desorden multiorgánico que es generado por mutaciones en el gen encontrado en el cromosoma 21(13), el gen regulador autoinmune AIRE que tiene como función regular la

transcripción de antígenos en tejidos restringidos y, por lo tanto, se relaciona con la tolerancia central y periférica(14). Es una enfermedad de aparición rara(12), que tiene una herencia autosómica recesiva y que comprende una mutación del gen AIRE.

Clínicamente es caracterizada por la existencia de tres enfermedades mayores: la Insuficiencia Suprarrenal Autoinmune (que es la Enfermedad de Addison), la Candidiasis Mucocutánea Crónica y el Hipoparatiroidismo Crónico. En un 50% de los casos, la aparición clínica tiene un orden cronológico, donde primero aparece la candidiasis, en segundo lugar, el

hipoparatiroidismo y en tercero la insuficiencia suprarrenal. Para que su diagnóstico sea confirmado es necesario por lo menos dos de las tres condiciones que fueron citadas. Considerando que este síndrome es generado como consecuencia de una mutación de un gen regulador, además de los tres principales componentes que conforman esta enfermedad, los pacientes pueden desarrollar más de 20 enfermedades menores que son órgano específicas(15).

Aquellos que padecen de esta enfermedad tienen un riesgo aumentado de presentar otras enfermedades de carácter autoinmune, como anemia perniciosa, enfermedad celíaca, vitiligo, queratitis y atrofia ovárica. El tratamiento está dirigido específicamente a cada una de las patologías de forma individual y el pilar del tratamiento es el reemplazo hormonal, sin embargo, es recomendado hacer un seguimiento con los pacientes para que se pueda identificar nuevas patologías de forma temprana y también para el control(16).

El síndrome pluriglandular autoinmune tipo II (o SPA tipo II) es el síndrome poliendocrino autoinmune más común(6) y es generado por una mutación en múltiples genes y se lo han asociado a los alelos HLA. Es una condición rara, pero más frecuente que el SPA tipo I, el tipo II también es conocido como Síndrome de Schmidt. Tiene inicio en la infancia y adultez, pero afecta con mayor frecuencia adultos, presenta una herencia autosómica dominante, pero tiene penetrancia incompleta. La prevalencia en sexo es de 3:1 Femenino: Masculino(8).

Es definida como la presencia de la Enfermedad de Addison (Insuficiencia suprarrenal autoinmune) asociada con la patología de etiología tiroidea autoinmune (ETA) y también la Diabetes mellitus tipo 1, donde solamente una de las dos últimas va a estar presente (DM1 o ETA), siendo que la enfermedad de Addison debe estar siempre presente(17). O sea que, en un 100% de los casos, la patología tiroidea autoinmune tiene una prevalencia del 69% hasta el 82%(18) de los casos de SPA tipo II, resaltando que su forma de presentación más común es la tiroiditis de Hashimoto, cuyo diagnóstico puede ser realizado utilizando muestra de sangre para detección de anticuerpos de tipo anti-peroxidasa y anti-tiroglobulina. La DM1 (Diabetes mellitus tipo 1) tiene una tasa de prevalencia del 30% al 52% de las manifestaciones del Síndrome Pluriglandular Autoinmune tipo II(19), que puede ser de inicio agudo o crónico, donde recibe el nombre de Diabetes Autoinmune Latente del Adulto.

El Síndrome pluriglandular autoinmune tipo III (o SPA tipo III), se refiere a la presencia de la patología tiroidea autoinmune (como por ejemplo la tiroiditis de Hashimoto, el mixedema idiopático, la tiroiditis asintomática y la enfermedad de Graves) y por la presencia de alguna otra afección de tipo autoinmune, con excepción de la enfermedad de Addison(9). Este síndrome es la forma más común entre todos los tipos, ya que puede presentarse solamente la

enfermedad tiroidea (SPA de tipo III – incompleta) o asociada (SPA de tipo III – completa). Es una enfermedad que tiene comienzo en la edad adulta y su herencia es autosómica dominante(20). Una de las enfermedades más frecuentes presentes en el SPA tipo III es el Diabetes Mellitus tipo 1 (T1DM) hasta un 14,5%(21).

El síndrome poliglandular autoinmune tipo IV (SPA tipo IV) es una enfermedad de rara aparición que tiene inicio en la adultez. Es caracterizada por la asociación de dos o más enfermedades autoinmunes que no se clasifiquen en las categorías anteriores, como por ejemplo hipotiroidismo, diabetes mellitus tipo 1 y la enfermedad celíaca(10).

El Síndrome IPEX (XLAAD o síndrome de poliendocrinopatía ligada al cromosoma X), es una muy rara enfermedad que afecta a neonatos y que resulta de una mutación en un factor activado de transcripción FOXP3(11) que es importante para la maduración de la CD24/Linfocitos T reguladores CD25(22). Este gen es fundamental para los estudios inmunológicos que controla el desarrollo de las células T reguladoras. Este síndrome es caracterizado por presencia de diabetes tipo 1 neonatal, presencia de mala absorción con diarrea grave y enfermedad alérgica.

Con base en los resultados obtenidos, se sabe que muchas de las afecciones generadas por el Síndrome Pluriglandular Autoinmune no son en su totalidad endócrinas, generando patologías como la Artritis Reumatoidea o alguna otra colagenopatía, encefalitis, anemias de causa intracorpúscular, entre otras.

Es oportuno resaltar que algunas de las afecciones endócrinas generadas por el SPA pueden cursar de manera silenciosa produciendo apenas manifestaciones de carácter sistémico y no en órganos endócrinos, sería de gran importancia para que, al momento del diagnóstico el profesional de la salud considere e investigue la posibilidad que el paciente este cursando con alguna patología endócrina asintomática o quizás algún síndrome de base. En la medida que van apareciendo los síntomas y progresa la misma, el médico tratante si tiene la posibilidad al realizar el diagnóstico (que desde ya es muy complicado pensarlo, salvo que sea especialista en endocrinología), tendrá que pensar de acuerdo con el tipo de SPA que se trate en ir a la búsqueda de las complicaciones no endocrinológicas, conociendo que estas pueden aparecer.

Enfatizamos también que hay limitación de estudios disponibles acerca del tema y que a partir de los datos encontrados se plantea la posibilidad de una redenominación del término SPA teniendo en cuenta su afección en las enfermedades de glándulas endócrinas como también las sistémicas, se podría adecuar su nomenclatura a Síndrome Multiorgánico Autoinmune, lo que permite que la nueva definición sea más abarcativa.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Declaramos que no hubo conflictos de interés por parte de los autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carvallo H, Errea P, Zappa S, Penna JD, Vadillo C, Manzanares S, et al. Miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Addison: APS II. Necesidad de un manejo multidisciplinario. :3.
2. Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Autoimmune Polyglandular Syndromes. *Pediatr Ann.* 1 de abril de 1980;9(4):43-53.
3. Betterle C, Pra CD, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune Adrenal Insufficiency and Autoimmune Polyendocrine Syndromes: Autoantibodies, Autoantigens, and Their Applicability in Diagnosis and Disease Prediction. :38.
4. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med.* 22 de marzo de 2018;378(12):1132-41.
5. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest.* enero de 2018;41(1):91-8.
6. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmun Rev.* febrero de 2014;13(2):85-9.
7. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Autoimmune Polyglandular Syndrome Type. 1998;83(4):7.
8. Kahaly GJ. Polyglandular Autoimmune Syndrome Type II. *Presse Médicale.* diciembre de 2012;41(12):e663-70.
9. Kim SJ, Kim S-Y, Kim H-B, Chang H, Cho H-C. Polyglandular Autoimmune Syndrome Type III with Primary Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab.* 2013;28(3):236.
10. Mihalache L. A Rare Case of Severe Type 4 Polyglandular Autoimmune Syndrome in a Young Adult. *Acta Endocrinol Buchar.* 2016;12(1):104-10.
11. Patel DD. Escape from tolerance in the human X-linked autoimmunity–allergic dysregulation syndrome and the Scurfy mouse. *J Clin Invest.* 15 de enero de 2001;107(2):155-7.
12. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol.* julio de 2009;161(1):11-20.
13. Mazza C. Clinical heterogeneity and diagnostic delay of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome. :6.
14. Alimohammadi M, Björklund P, Hallgren Å, Pöntynen N, Szinnai G, Shikama N, et al. Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1 and NALP5, a Parathyroid Autoantigen. *N Engl J Med.* 6 de marzo de 2008;358(10):1018-28.
15. Orlova EM, Sozaeva LS, Kareva MA, Oftedal BE, Wolff ASB, Breivik L, et al. Expanding the Phenotypic and Genotypic Landscape of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de septiembre de 2017;102(9):3546-56.
16. Molina Garrido MJ, Guillén Ponce C, Guirado Risueño M, Mora A, Carrato A. Síndrome pluriglandular autoinmune: Revisión. *An Med Interna [Internet].* septiembre de 2007 [citado 26 de noviembre de 2020];24(9). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992007000900009&Ing=en&nrm=iso&tlng=en
17. Martins SC, Venade G, Teixeira M, Olivério J, Machado J, Marques J, et al. Autoimmune Polyglandular Syndrome type 2. *Rev Assoc Médica Bras.* diciembre de 2019;65(12):1434-7.
18. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 26 de junio de 2003;348(26):2646-55.
19. Queiroz MS. Diabetes melito tipo 1 no contexto das poliendocrinopatias autoimunes. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* marzo de 2008;52(2):198-204.
20. Prieto Checa I, Martínez Machuca S, García Espinosa V. Síndromes poliglandulares autoinmunes: Diagnóstico y seguimiento en Atención Primaria. *Medifam [Internet].* diciembre de 2001 [citado 26 de noviembre de 2020];11(10). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1131-57682001001000009&Ing=en&nrm=iso&tlng=en

21. Ben-Skowronek I, Michalczyk A, Piekarski R, Wysocka-Łukasik B, Banecka B. Type III Polyglandular Autoimmune Syndromes in children with type 1 diabetes mellitus. *Ann Agric Environ Med.* 2013;20(1):7.
22. Tan QK-G, Louie RJ, Sleasman JW. IPEX Syndrome. En: Adam MP, Ardinger HH,

Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 30 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1118/>