



Aspectos genéticos e imunológicos da síndrome de poliendocrinopatia autoimune tipo I: revisão de literatura

Genetic and immunologic aspects of autoimmune polyendocrine syndrome type I: review

Alice Rachel Bandeira de Araújo^{1*}, Talita Carneiro Pinto², Yngrid Souza Gonçalves², Daniela Moura Parente²

¹ Faculdade Integral Diferencial; ² Centro Universitário Uninovafapi

ABSTRACT

The autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1 (APS-1), also known as candidiasis ectodermal-autoimmune polyendocrinopathy-dystrophy (APECED), it is a rare autosomal recessive disorder caused by mutations in the autoimmune regulator gene (AIRE). Therefore, it is immunologically characterized by cell attack and / or antibody-mediated generating the destruction of target organs. Furthermore, it is characterized by the pathognomonic triad chronic candidiasis, hypoparathyroidism and Addison's disease with many other endocrine and non-endocrine events. Soon, the diagnosis is made based on the presence of two of the three classic features and treatment aims to control the numerous deficiencies that patients may present. This literature review was aimed at understanding the involvement of AIRE gene in relation to immunological aspects present and, consequently, clinical manifestations of this disease. Thus, evidence of the need to broaden the discussion about this disease, in order to improve the quality of life of patients by early diagnosis and treatment and are in accordance with the clinical manifestations of each patient. Thereby, qualitative research involved scientific articles from electronic journals LILACS (Latin American and Caribbean), SCIELO (Scientific Electronic Library Online) and NCBI (National Center for Biotechnology Information), between the years 2009 and 2016. Pursuant to, there is the relevance of this review, it is noted that, although the authors converge on views on this syndrome, there are still many unclear matters with regard to the mechanisms of the disease. This highlights the need to promote more discussion on this topic.

KEYWORDS

Polyendocrinopathies autoimunes, Candidiasis, Mutation, Hypoparathyroidism

RESUMO

A síndrome de poliendocrinopatia autoimune tipo 1 (APS-1), também conhecida como distrofia ectodérmica-candidíase-poliendocrinopatia autoimune (APECED), é um distúrbio autossômico recessivo raro causado por mutações no gene regulador autoimune (AIRE). Sendo assim, ela é imunologicamente caracterizada pelo ataque celular e/ou mediada por anticorpos que gera a destruição de órgãos-alvo. Além disso, é marcada pela tríade patognomônica: candidíase crônica, hipoparatiroidismo e doença de Addison, com várias outras manifestações endócrinas e não endócrinas. Logo, o diagnóstico é feito com base na presença de duas dessas três características clássicas e o tratamento visa controlar as inúmeras deficiências que os pacientes possam apresentar. Esta revisão literária teve como objetivo a compreensão do envolvimento do gene AIRE em relação aos aspectos imunológicos presentes e, conseqüentemente, manifestações clínicas dessa doença. Assim, evidenciou-se a necessidade de ampliar a discussão sobre essa patologia, com o intuito de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, mediante diagnóstico e tratamento precoces e que estejam de acordo com as manifestações clínicas de cada paciente. Desse modo, a pesquisa de caráter qualitativo envolveu artigos científicos dos periódicos eletrônicos LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe), SCIELO (Scientific Electronic Library Online) e NCBI (National Center for Biotechnology Information), entre os anos 2009 e 2016. Por conseguinte, nota-se a relevância dessa revisão, pois observou-se que, apesar de os autores convergirem sobre as opiniões acerca dessa síndrome, há, ainda, muitas questões obscuras no que diz respeito aos mecanismos da doença. Isso evidencia a necessidade de se promoverem mais discussões sobre esse tema.

PALAVRAS - CHAVE

Poliendocrinopatias autoimunes, Candidíase, Mutação, Hipoparatiroidismo

AUTOR CORRESPONDENTE

Alice Rachel Bandeira de Araújo <alicerachel82@gmail.com>

Faculdade Integral Diferencial

Rua Veterinário Bugyja Brito, 1354, Horto Florestal -- CEP: 64052-410

Teresina -- PI

INTRODUÇÃO

As síndromes poliendócrinas autoimunes contemplam vários distúrbios (APS-1, APS-2, Síndrome IPEX (Desregulação imune-poliendocrinopatia-enteropatia-ligada ao X), Síndrome POEMS (Polineuropatia-organomegalia-endocrinopatia-proteína M-alterações da pele), entre outros) caracterizados pelas várias doenças autoimunes, incluindo insuficiência de glândulas endócrinas ou hiperatividade (MICHELS; EISENBARTH, 2010). Podem ser caracterizadas também pela coexistência de pelo menos duas glândulas com insuficiências endócrinas mediadas por mecanismos autoimunes (WEILER; SILVA; CASTRO, 2012). Assim, o conhecimento destas desordens, juntamente a associações de doenças pode levar ao diagnóstico e, conseqüentemente, ao tratamento precoce, resultando em menor morbidade e mortalidade (MICHELS; EISENBARTH, 2009).

A síndrome poliendócrina autoimune do tipo 1 (APS-1), também conhecida como distrofia ectodérmica-candidíase-poliendocrinopatia autoimune (APECED), é uma doença autossômica recessiva rara (AKIL et al., 2016). Ela é causada por mutações no gene AIRE – regulador autoimune, resultando em uma proteína AIRE defeituosa, que é essencial para a manutenção da autotolerância (WEILER; SILVA; CASTRO, 2012).

O distúrbio resulta em uma falha de tolerância nas células T (MARTINO et al., 2013) e pode ser dividido em fases, começando com susceptibilidade genética, causas ambientais, autoimunidade ativa, e finalmente, distúrbios metabólicos com sintomas evidentes da doença (MICHELS; EISENBARTH, 2010). Assim, imunologicamente, a APECED é caracterizada pela destruição de órgãos alvo por um ataque celular e/ou mediada por anticorpos (MARTINO et al., 2013).

A APS-1 está associada com outras doenças autoimunes (diabetes tipo 1A, vitiligo, alopecia, hepatite, anemia perniciosa e hipotireoidismo primário) e asplenia (MICHELS; EISENBARTH, 2010). A tríade patognomônica consiste de candidíase crônica, hipoparatiroidismo e doença de Addison, com várias outras manifestações endócrinas e não endócrinas (ARSTILA; JARVA, 2013). Embora a APECED seja uma desordem autoimune monogênica, apresenta uma grande variabilidade na expressão clínica, implicando em mecanismos adicionais que estão envolvidos na patogênese da doença (MARTINO et al., 2013).

Esta revisão teve como objetivo discutir os aspectos genéticos e imunológicos da síndrome de poliendocrinopatia autoimune tipo I, observando o envolvimento do gene AIRE em relação aos caracteres

imunológicos presentes e, conseqüente, manifestações clínicas dessa doença. Assim, a partir da análise desses aspectos e com base nas evidências epidemiológicas, essa revisão torna-se relevante, pois amplia a discussão sobre o tema, a fim de preservar a qualidade de vida dos pacientes por meio não apenas de um diagnóstico e um tratamento precoces, mas também daquele que melhor se encaixa nas manifestações clínicas de cada paciente.

DESENVOLVIMENTO

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica de abordagem descritiva acerca da influência da Genética e da Imunologia nas características clínicas da APS-1. Dessa forma, utilizaram-se, como bases de dados, os seguintes periódicos eletrônicos: LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe), SCIELO (Scientific Electronic Library Online) e NCBI (National Center for Biotechnology Information).

Quanto aos critérios de inclusão, introduziram-se artigos escritos nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa; publicados e indexados entre os anos de 2009 e 2016 nas bases de dados escolhidas; e que retratassem na íntegra a APS-1 ou a mutação no gene AIRE. No que diz respeito aos critérios de exclusão, dispensaram-se os artigos que se distanciavam da temática central desta revisão; e aqueles presentes em mais de uma base de dados foram contabilizados apenas uma vez.

Sendo assim, para a construção deste artigo, aplicou-se o seguinte questionamento: Como a Genética interfere na determinação do quadro clínico de pacientes com APS-1? Para isso, foram coletados 20 artigos relacionados à temática abordada nesta revisão de literatura, porém apenas 13 foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão mencionados anteriormente. Além disso, os descritores utilizados foram: poliendocrinopatias autoimunes, candidíase, mutação e hipoparatiroidismo.

EPIDEMIOLOGIA

Desde a descoberta do defeito genético subjacente em 1997, a patogênese da síndrome poliendócrina rara tem sido o foco de considerável interesse (ARSTILA; JARVA, 2013). Diversas doenças endócrinas são mediadas por respostas imunes, as quais podem se agrupar em indivíduos e em seus familiares, portanto, a análise da história familiar de autoimunidade e rastreamento de auto-anticorpos pode identificar os riscos individuais para as desordens (MICHELS; EISENBARTH, 2010).

Até 2011, cerca de 500 pacientes foram relatados em todo mundo, demonstrando que a APS-1 é uma doença rara. A síndrome geralmente é vista em crianças e

AUTOR CORRESPONDENTE

Alice Rachel Bandeira de Araújo <alicerachel82@gmail.com>

Faculdade Integral Diferencial

Rua Veterinário Bugyja Brito, 1354, Horto Florestal -- CEP: 64052-410

Teresina – PI

adolescentes e a proporção em sexos masculino e feminino é variável (WEILER; SILVA; CASTRO, 2012). Além disso, tem prevalência em certas populações, mais notavelmente em filandeses (Prevalência 1:25.000), sardos (1:14.000) e em judeus iranianos (1: 9.000) (ARSTILA; JARVA, 2013). Não há dados publicados sobre a prevalência desse distúrbio no Brasil (WEILER; SILVA; CASTRO, 2012).

Um relatório mostrou que a tríade completa (candidíase crônica, hipoparatiroidismo e doença de Addison) estava presente apenas em 50% dos pacientes com 20 anos de idade, 55% aos 30 anos, e 40% aos 40 anos (WEILER; SILVA; CASTRO, 2012).

A candidíase mucocutânea envolvendo a boca e unhas é geralmente a primeira manifestação da síndrome, seguida pelo desenvolvimento de hipotensão ou fadiga da doença de Addison ou hipocalcemia do hipoparatiroidismo (MICHELS; EISENBARTH, 2010). Além disso, a primeira descrição da associação entre hipotireoidismo e candidíase foi relatada por Thorpe e Handley em 1929. No entanto, a insuficiência adrenal não foi relacionada com a síndrome até 1946 (WEILER; SILVA; CASTRO, 2012).

A maior expressão do gene AIRE é encontrado em células epiteliais medulares do timo (mTECs). Estudos em roedores sugerem que isso promove uma transcrição ectópica de antígenos próprios das mTECs e é, portanto, importante para a seleção negativa (ARSTILA; JARVA, 2013). Em pais de pacientes com APECED, abrigando mutações AIRE (heterozigotos), uma desregulação imunológica foi detectada no sangue periférico, demonstrada pelos níveis elevados de IgA e linfócitos T ativados (PALMA *et al.*, 2013).

Os modelos animais e estudos em humanos destacam a importância de alelos HLA (Antígeno Leucocitário Humano) como moléculas que determinam um tecido específico visando que, com a perda de tolerância, levam a autoimunidade órgão-específica (MICHELS; EISENBARTH, 2010). Achados em pacientes humanos apontam para uma perturbação generalizada do desenvolvimento e regulação de células T, que é propensa a ter suas origens em um timo anormal (ARSTILA; JARVA, 2013).

Com uma maior compreensão da imunogenética e da imunopatogênese de doenças endócrinas autoimunes, as imunoterapias estão se tornando prevalentes, sendo utilizadas para cessar a progressão da doença (MICHELS; EISENBARTH, 2010).

FISIOPATOLOGIA

ASPECTOS GENÉTICOS

O gene AIRE, segundo Espinoza e outros (2014), é um gene regulador autoimune. Esse gene se localiza no cromossomo 21q22.3 e codifica uma proteína que

desempenha um papel muito importante na regulação da transcrição e no processo de indução tímica e manutenção da autotolerância (PICHICHERO *et al.*, 2011). Ademais, ele se expressa em órgãos relacionados com o sistema imune (mTECs), monócitos, macrófagos e células dendríticas, como exposto por Pichichero e outros (2011) e Espinoza e outros (2014).

Mutações nesse gene, conforme Weiler, Silva e Castro (2012), são responsáveis por provocar a APECED e resultam em uma proteína AIRE defeituosa. Esta possui 545 aminoácidos, peso molecular de 57,5 kD e múltiplos domínios encontrados em outros fatores de transcrição (TALERO, 2009). Até agora foram identificadas mais de 70 diferentes mutações do gene AIRE (WEILER; SILVA; CASTRO, 2012).

De acordo com Martino e outros (2013), a substituição de um único nucleotídeo, pequenas inserções, deleções, e mutações afetam a sequência consenso do splice e já foram identificadas ao longo de toda a região de codificação, incluindo mutações nonsense ou mutações frameshift que resultam em polipeptídeos truncados ou mutações missense que resultam na mudança de um único aminoácido. A maior parte dessas mutações no AIRE conduz a uma alteração da sua localização subcelular, que altera a distribuição da proteína entre o núcleo e o citoplasma, sendo determinadas pelos cinco domínios da proteína AIRE (CARD, LXXLL, SAND e dois domínios PHD).

Dessa forma, consoante com Weiler, Silva e Castro (2012), as mutações mais comuns são: mutação nonsense R257X, mutação missense Y85C, mutação nonsense R139X e deleção 967-979del13. Entretanto, em geral, conforme Arstisla e Jarva, (2013), o tipo de mutação na APECED não se correlaciona com as características clínicas, apesar de portadores da mutação R257X apresentarem mais comumente candidíase do que pacientes com outras mutações.

Isto posto, o padrão mais frequente de herança da APECED, tal qual Martino e outros (2013) e Weiler, Silva e Castro (2012), é autossômico recessivo, embora um padrão dominante também já tenha sido esporadicamente relatado em uma família italiana, como descrito nesses estudos. Um aspecto interessante, conforme Abramson e Goldfarb (2016), é que ao contrário das mutações recessivas raras, as quais são tipicamente limitadas apenas aos grupos étnicos específicos, as mutações de AIRE são encontradas com frequência relativamente alta em populações mistas.

Além disso, a manifestação fenotípica da APECED é frequentemente complexa. De acordo com Martino *et al.* (2013), apesar de a APECED ser um exemplo paradigmático de uma doença monogênica autoimune, a apresentação fenotípica pode variar amplamente entre

diferentes pacientes. Segundo Arstila e Jarva (2013), o fenótipo pode variar até mesmo entre irmãos portadores da mesma mutação. Portanto, é possível implicar que mecanismos adicionais, para além da perda da função do gene AIRE, estão envolvidos na patogênese da doença, tais como susceptibilidade imunológica e fatores ambientais.

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS

A proteína AIRE é um regulador autoimune envolvido na manutenção da tolerância imunológica. Assim, de acordo com Martino e outros (2013), ela é codificada pelo gene AIRE e este é altamente expresso nas mTECs, seguido por células dendríticas tímicas. Por outro lado, em menor nível, ele também é expresso em órgãos linfoides secundários, como linfonodos, fígado fetal e baço.

Desse modo, essas mTECs, conforme Arstila e Jarva (2013), são capazes de expressar diversos genes que são restritos a certos tecidos. Assim, esse mecanismo é importante para a deleção de tímócitos auto-reativos e é retratado como transcrição ectópica. Dessa forma, segundo Weiler, Silva e Castro (2012), a ausência da proteína AIRE gera defeitos na seleção negativa de células T auto-reativas, que migram para a periferia e atacam múltiplos órgãos.

Desse modo, “as manifestações autoimunes órgão-específicas da APECED são geralmente consideradas como mediadas por células T” (ARSTILA; JARVA, 2013). Assim, estudos mostraram que pacientes com APECED possuem frequência, significativamente, aumentada de células T CD8+ efectoras altamente diferenciadas. No entanto, ainda não se conhece a especificidade dessas células, mas elas, geralmente, estão associadas à população auto-reativa.

Além disso, para manter a homeostase nas respostas imunológicas, é necessária a presença de células T reguladoras (Tregs). Essas, de acordo com Martino e outros (2013), são produzidas a partir da maturação de células T CD4+ que reconhecem complexos MHC-peptídeo-próprio com alta afinidade e expressam Fox-p3. Assim, as Tregs são capazes de suprimir células T auto-reativas na periferia. Desse modo, foi visto, em estudos, que pacientes com APS-1 possuem baixos níveis dessas células na circulação, como mostrado por Weiler, Silva e Castro (2012).

Por outro lado, segundo Martino e outros (2013), os distúrbios na tolerância imunológica em pacientes com APECED, também poderiam ser explicados pela manutenção da auto-tolerância periférica. Isso, pois, o gene AIRE é expresso em células dendríticas e em uma população específica de células extratímicas. Assim, de acordo com Weiler, Silva e Castro (2012), estudos em pacientes com APECED, mostraram que eles possuem anormalidades na função das células dendríticas, porém, os efeitos são geralmente modestos, ou contraditórios.

“A APECED é um exemplo paradigmático de doença autoimune monogênica, entretanto, o fenótipo pode variar amplamente de um paciente para outro” (MARTINO et al., 2013). Portanto, estudos foram feitos em busca de associar o fenótipo dessa síndrome com o genótipo HLA, considerando a suscetibilidade para o desenvolvimento de doenças autoimunes. Desse modo, segundo Martino e outros (2013), alguns pacientes possuem frequência aumentada de genótipos HLA específicos; mas, outros não apresentaram alterações significativas.

DIAGNÓSTICO

Sabe-se que, o início do aparecimento das manifestações clínicas da APECED ocorre na infância. Assim, o diagnóstico é feito com base na presença de duas das três características clássicas dessa síndrome, como já citado. No entanto, segundo Martino e outros (2013), uma manifestação é suficiente para o diagnóstico quando há irmão afetado e em caso de características atípicas, usa-se análise molecular do gene AIRE para confirmar o diagnóstico.

Diversos anticorpos são observados em pacientes com APECED, que possuem vários tecidos afetados, e atuam contra enzimas intracelulares envolvidas na síntese de hormônios. Eles são identificados, segundo Palma (2013), por meio de quimioiluminescência, imunofluorescência e radioimunoensaio. Assim, de acordo com Arstila e Jarva (2013), esses anticorpos são extremamente raros em pessoas não afetadas por essa síndrome. Além disso, esses auto-anticorpos são frequentemente usados como marcadores para diagnosticar a APS-1 e precedem as manifestações clínicas, segundo Espinoza e outros (2014), principalmente, aqueles contra IFN- ω e IFN- α .

Os auto-anticorpos contra citocinas Th17, como IL-17A, IL-17F e IL-22, têm sido descritos em pacientes que possuem candidíase mucocutânea crônica (CMC), afirma Espinoza e outros (2014). Isso, segundo Weiler, Silva e Castro (2012), ocorre, pois essas citocinas são responsáveis pela defesa contra a infecção fúngica. Logo, observou-se que pacientes com candidíase crônica possuem quantidade reduzida de interleucinas 22 e 17F nas respostas imunológicas, no entanto, quantidade normal ou aumentada de IL-17A, de acordo com Arstila e Jarva (2013).

Por conseguinte, identificam-se, de acordo com Weiler, Silva e Castro (2012), e Martino e outros (2013), em alguns pacientes, para diagnóstico, auto-anticorpos contra a enzima 21-hidroxiase (CYP21) e a 17 α -hidroxiase – predileção para doença de Addison. No que diz respeito à hepatite autoimune, encontram-se auto-anticorpos contra a citocromo P450 2A6 (CYP2A6) e P450 1A2 (CYPA2). E auto-anticorpos contra os fatores de transcrição SOX9 e SOX10, a tirosina hidroxiase (HD), o regulador do canal de potássio (KCNRG) e o domínio contendo a proteína 6

(TDRD6) que causam vitiligo, alopecia, sintomas respiratórios e hipopituitarismo, respectivamente.

Além desses, há auto-anticorpos que atacam as células parietais e causam gastrite autoimune e contra a triptofano

hidroxilase (TPH) provocando enteropatia autoimune por falha no sistema nervoso gastrointestinal. Há ainda, auto-anticorpos contra a histidina hidroxilase (HD) e o ácido glutâmico descarboxilase (GAD) que contribui para a presença de distúrbios intestinais como diarreia severa e má absorção. No entanto, segundo Weiler, Silva e Castro (2012), e Martino e outros (2013), auto-anticorpos contra a GAD65 também estão relacionados com a presença de Diabetes melito tipo 1 em pacientes com APS-1.

TRATAMENTO

As medidas terapêuticas utilizadas para os pacientes com APS-1 visam controlar as inúmeras deficiências que eles podem apresentar. No entanto, vale ressaltar que, de acordo com Martino e outros (2013), os sintomas são variáveis e os resultados podem ser diferentes entre os pacientes para essa síndrome. Desse modo, utilizam-se terapias imunossupressoras contra manifestações menos frequentes como hepatite autoimune, nefrite e disfunção de pâncreas exócrino em que se observou a regressão de outros sinais da síndrome e de autoanticorpos circulantes, segundo Espinoza e outros (2014).

Além disso, para pacientes com hipoparatiroidismo, faz-se reposição de cálcio e vitamina D para restabelecer os níveis sanguíneos. Ademais, para aqueles com insuficiência adrenal, administram-se fludrocortisona e glicocorticoides, este em maior dose em casos de cirurgias e infecções. Esse último também é utilizado junto a vitamina A para prevenir ulceração como em casos de queratose.

Por outro lado, pacientes com asplenia devem receber vacinação contra pneumococos, mas não é algo consolidado entre os autores. No que diz respeito à CMC, faz-se uso de medicamentos antifúngicos como cetoconazol, mas o uso exacerbado pode gerar resistência, conforme Martino e outros (2013). Além disso, “candidíases oral e esofágica devem ser controladas a fim de evitar carcinoma de células escamosas” (MARTINO et al., 2013).

CONCLUSÃO

APS-1 é um distúrbio complexo causado por múltiplos danos em tecidos, sobre os quais o gene AIRE tem evidente participação. Além disso, observou-se na literatura que a doença, por ser rara, não é de grande conhecimento mundial. Isto intriga diversos pesquisadores da área da saúde, sendo indispensável a realização de novos estudos nos quais se relacionem diagnósticos e novos tratamentos.

Assim, essa revisão literária evidenciou a concordância dos autores quanto a compreensão do envolvimento do gene AIRE em relação aos aspectos imunológicos presentes e, conseqüentemente, às manifestações clínicas dessa doença. Ressaltando, portanto, a necessidade de ampliar a discussão sobre essa patologia, com o intuito de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, mediante seu diagnóstico e tratamento precoce de cada uma dessas manifestações clínicas.

REFERÊNCIAS

- ABRAMSON, J.; GOLDFARB, Y. AIRE: From promiscuous molecular partnerships to promiscuous gene expression. *European Journal of Immunology*, Weinheim, v. 46, n. 1, p. 22-23, 2016.
- AKIL, H.; BULUS, A. D.; ANDIRAN, N.; VEBER, P. S.; KESKIN, S. A case of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 with ocular findings and unique AIRE gene defect. *Journal of Clinical Ophthalmology and Research*. v. 4, n. 1, p. 37-39, 2016.
- ARSTILA, T. P.; JARVA, H. Human APECED; a sick thymus syndrome? *Frontiers in Immunology*. v. 4, art. 313, p. 1-9, 2013.
- DANSO-ABEAM, D.; STAATS, K. A.; FRANCKAERT, D.; BOSCH, L. V. D.; LISTON, A.; GRAY, D. H. D.; DOOLEY, J. Aire mediates thymic expression and tolerance of pancreatic antigens via an unconventional transcriptional mechanism. *European Journal of Immunology*, Weinheim, v. 43, n. 1, p. 75-84, 2013.
- ESPINOZA, L. E. B.; LÁREZ, R. A. R.; MAGO, J. A. S.; LEZAMA, P. M. Poliendocrinopatía autoimune tipo I, Presentación de caso y revisión de la literatura. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*, Caracas, v. 77, n. 3, p. 133-136, 2014.
- MARTINO, L. de.; CAPALBO, D.; IMPRODA, N.; D'ELIA, F.; MASE, R. di.; D'ASSANTE, R.; D'ACUNZO, I.; PIGNATA, C.; SALERNO, M. APECED: a paradigm of complex interactions between genetic background and susceptibility factors. *Frontiers in Immunology*, [S.L.], v. 4, art. 331, p. 1-10, 2013.
- MICHELS, A. W.; EISENBARTH, G. S. Immunologic Endocrine Disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Aurora, v. 125, n. 2, p. 226-237, 2010.
- PALMA, A. et al. Analysis of the autoimmune regulator gene in patients with autoimmune non-APECED polyendocrinopathies. *Genomics*. v. 102, n. 3, 163-168, 2013.
- PICHICHERO, G.; MORINO, F. B.; ARIAS, M.; GIOVO, M. E.; CHAPPUIS, J. M.; SALVUCCI, K.; SAISA, L. Síndrome de poliendocrinopatía autoimune - candidiasis mucocutánea - distrofia ectodérmica: manifestaciones dermatológicas. *Dermatología Pediátrica Latinoamericana*, Córdoba, v. 9, n. 3, 2011.
- QUEIROZ, M.S. Diabetes Melito Tipo 1 no Contexto das Poliendocrinopatias Auto-imunes. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. v. 52, n. 2, p. 198-204, 2008.

TAGAWA, A.; ARANAMI, T.; MATSUMOTO, M.; YAMAMURA, T. Autoimmune regulator gene, Aire, is involved in central tolerance to the DM20 isoform of proteolipid protein and the prevention of autoimmune inflammation. **Clinical and Experimental Neuroimmunology**. v. 5, n. 3, p. 304-314, 2014.

TALERO, L. A. P. **Novas funções da proteína AIRE**: 1) seu papel na resposta mediada por dectina-1 em fagócitos mononucleares humanos, 2) sua associação com a queratina 17, proteína dos filamentos intermediários. 118 f. Tese (Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2009.

WEILER, F. G.; SILVA, M. R. D. da.; CASTRO, M.L. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: case report and review of literature. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v. 56, n. 1, p. 54-66, 2012.