

CASO CLÍNICO

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO 2, UNA ENTIDAD CLÍNICA POCO FRECUENTE E INFRADIAGNOSTICADA. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Ayrton A. Braca, Laura M. Villena, Yusmary El Kantar.

Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2025;23(1): 33-39. DOI: <https://doi.org/10.53766/RVEM/2025.23.1.05>

RESUMEN

Objetivo: Exponer la frecuencia, presentación clínica y asociación inmunológica del síndrome poliglandular autoinmune tipo 2, así como también la pesquisa que debe tener presente el médico al momento de la evaluación clínica en pacientes con trastornos endocrinos múltiples.

Caso Clínico: Masculino de 46 años en control por el servicio Endocrinología del IAHULA; a los 10 años de edad se diagnosticó micropene, volumen testicular menor de 4cc, se indicó tratamiento hormonal con gonadotrofina coriónica humana (hCG), sin respuesta satisfactoria; posteriormente se diagnosticó hipogonadismo hipogonadotrópico. Se asocia hipertiroidismo por enfermedad de Graves Basedow a los 26 años, manteniéndose en terapia con antitiroideo por un lapso de 5 años hasta lograr eufunción. Debutó con insuficiencia adrenal primaria a los 35 años, en tratamiento actual con prednisona. Es evaluado para tiroidectomía total electiva por bocio grado 3 eufuncionante. En ese momento se plantea el diagnóstico de síndrome poliglandular autoinmune tipo 2, por presentar trastornos endocrinos en más de dos glándulas. Actualmente el paciente en estables condiciones en seguimiento regular por consulta externa.

Conclusión: El síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 se caracteriza por disfunción de más de dos glándulas endocrinas, producto de la infiltración linfocítica que causa daño en un órgano específico, es poco frecuente que los pacientes presenten disfunción de los 3 órganos endocrinos principales simultáneamente y suele haber una fase latente entre las endocrinopatías. El tratamiento principal es la sustitución de hormonas deficientes y la prevención de posibles complicaciones.

Palabras clave: Síndrome poliglandular tipo 2; autoinmunidad; lesión glandular.

AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME TYPE 2, A RARE AND UNDERDIAGNOSED CLINICAL ENTITY. REGARDING A CASE.

ABSTRACT

Objective: To present the frequency, clinical presentation and immunological association of autoimmune polyglandular syndrome type 2, as well as the investigation that the doctor should keep in mind at the time of clinical evaluation in patients with multiple endocrine disorders.

Case Report: Forty-six year old male under control by the Endocrinology Service of the IAHULA; at 10 years of age he was diagnosed with micropenis, testicular volume less than 4 cc, and hormonal treatment with human chorionic gonadotropin (hCG) was indicated, without satisfactory response; hypogonadotropic hypogonadism was subsequently diagnosed. At 26 years of age, hyperthyroidism was associated due to Graves Basedow disease, which was treated with antithyroid drugs for a period of 5 years until eufunction was achieved. He presented with primary adrenal insufficiency at the age of 35, currently being treated with prednisone. He is currently

Artículo recibido en: noviembre 2024. Aceptado para publicación en: diciembre 2024.

Dirigir correspondencia a: Ayrton Braca. Email: ayrton.braca@gmail.com

being evaluated for elective total thyroidectomy for grade 3 euthyroid goiter. At this time, the diagnosis of autoimmune polyglandular syndrome type 2 is proposed, due to presenting endocrine disorders in more than two glands. Currently the patient is in stable condition and he is receiving regular follow-up through outpatient consultation.

Conclusions: Autoimmune polyglandular syndrome type 2 is characterized by dysfunction of more than two endocrine glands, as a result of lymphocytic infiltration that causes damage to a specific organ. It is rare for patients to present dysfunction of the 3 main endocrine organs simultaneously and there is usually a latent phase among endocrinopathies. The main treatment is the replacement of deficient hormones and the prevention of possible complications.

Key words: Polyglandular syndrome type 2; autoimmunity; glandular injury.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes poliglandulares autoinmunes (APS) incluyen una combinación de enfermedades autoinmunes endocrinas y no endocrinas, algunos con inmunodeficiencias, que difieren en las enfermedades que los integran y en las particularidades inmunológicas de su patogénesis¹. Las características típicas de los APS son la infiltración linfocítica de órganos endocrinos y no endocrinos, la presencia de autoanticuerpos contra los tejidos afectados y los defectos en la respuesta inmune humoral y celular².

Los APS muestran una gran heterogeneidad de síndromes y se manifiestan secuencialmente con un gran intervalo de tiempo entre la aparición de la primera y la segunda enfermedad glandular autoinmune; en la mayoría de las endocrinopatías del APS, el proceso autoinmune provoca una pérdida irreversible de la función glandular, mientras que las agresiones autoinmunes crónicas pueden modificar simultáneamente los procesos fisiológicos en el tejido afectado y conducir a una alteración de la función de los órganos³.

APS-1 es un síndrome caracterizado por candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal primaria, así como distrofia ectodérmica y una serie de otras implicaciones tisulares endocrinas y no endocrinas¹. El APS-2 se caracteriza por diabetes mellitus tipo 1 (DM1), enfermedad de Addison y patología tiroidea autoinmune causando enfermedad de Graves-Basedow o hipotiroidismo⁴, mientras que el APS-3 es similar, pero

sin enfermedad de Addison⁵. El APS-4 es un síndrome poco frecuente ligado al cromosoma X asociado a inmunodesregulación, poliendocrinopatía y enteropatía³.

En general estas condiciones son poco comunes, y se conoce hasta ahora la alteración genética específica en algunas de ellas; así, por ejemplo, el APS-1 es una enfermedad monogénica con herencia autosómica recesiva y está causada por mutaciones en el gen *AIRE* en el cromosoma 21⁶, mientras que el APS-2 es una enfermedad poligénica⁵. Diferentes alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II están correlacionados con el APS-3 junto con otros genes que incluyen aquellos que codifican la tirosina fosfatasa linfocítica (PTPN22) y el antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4)³. El APS-4 se debe a mutaciones en el gen *FOXP3*⁷.

Se presenta un caso de APS-2, cuyo diagnóstico se estableció tras varios años de haber iniciado con micropene y testículos pocos desarrollados.

CASO CLÍNICO

Masculino de 46 años en control por el Servicio de Endocrinología del IAHULA; a los 10 años de edad, se constató micropene, volumen testicular <4cc, se indicó tratamiento hormonal con gonadotrofina coriónica humana (hCG), sin respuesta satisfactoria; posteriormente se comprobaron niveles bajos de hormona luteinizante, folículo estimulante y testosterona total, se diagnosticó hipogonadismo hipogonadotrópico. Se presentó hipertiroidismo por enfermedad de

Graves Basedow a los 26 años, manteniéndose en terapia con antitiroideo (tapazol®) por un lapso de 5 años, cuando alcanzó eufunción. Debutó con insuficiencia adrenal primaria a los 35 años, presentando manifestaciones como hiperpigmentación de encías, hipoglucemia, hiponatremia e hiperkalemia; los paraclínicos de entonces reportaron valores de cortisol am de 1 µg/dl; desde entonces en tratamiento con glucocorticoides de acción intermedia a dosis fisiológica. Es evaluado para tiroidectomía total electiva por bocio grado 3 eufuncionante, en ese momento se plantea el diagnóstico de síndrome poliglandular autoinmune tipo 2, en vista de presentar trastorno endocrino en más de dos glándulas.

En relación a antecedente familiares, se documentó que el progenitor padeció cáncer de próstata, progenitora con diagnóstico de hipertensión arterial, la cual fue medicada con fármacos tipo antagonista del receptor de angiotensina II, en la actualidad ambos fallecidos; hermanos (5) sin ninguna patología de interés.

A la exploración física antropométrica Peso: 84,2 Kg, Talla: 1,67 m, IMC: 30,2 Kg/m², TA: 120/80 mmHg, FC: 72 latidos por minuto, FR: 14 respiraciones por minuto, SAT: 98% aire ambiente, en condiciones generales estables. Se evidencia proptosis ocular bilateral, sin signos de actividad para orbitopatía de Graves, 0 PTS en la escala de actividad clínica y leve por score de severidad (Fig. 1). En boca se evidencia hiperpigmentación de encías y mucosa oral (Fig. 2). Cuello asimétrico, corto, móvil, bocio grado 3, con glándula tiroides de superficie lisa, consistencia blanda, no dolorosa a la palpación, con soplo tiroideo. Cardiopulmonar estable. Abdomen con circunferencia mayor a 90 cm, sin megalias. En región genital se evidencia vello púbico escaso de distribución androide, pene de 4 cm de longitud y 5 cm de perímetro, no erecto, volumen testicular bilateral de 3 ml. Extremidades simétricas, sin edema, ni varices, se observa ligera pigmentación en región de manos en segmentos falángicos (Fig. 3). Neurológico sin alteraciones.



Fig. 1. Proptosis ocular bilateral.



Fig. 2. Hiperpigmentación de encías.



Fig. 3. Pigmentación en manos.

Imágenes autorizadas por el paciente, para la exposición del caso

Paraclínicos de ingreso reportan los siguientes valores Hb: 13,7 gr/dl, hematocrito: 43%, leucocitos: 5850 x mm³, neutrófilos: 55%, linfocitos:

43%, plaquetas: 280.000 x mm³, TSH: 5,1 µU/ml (VR: 0,5-4,5), T4L: 0,8 ng/dl (VR 0,8-2,0). Ultrasonido tiroideo evidencia volumen del

lóbulo derecho 15,42 cc, el izquierdo 13,5 cc, istmo 3,5 mm, volumen total 28,9 cc, parénquima heterogéneo, ecogenicidad conservada, sin lesiones sólidas ni quísticas en su interior, aumento de la vascularización al doppler color.

Al momento de la evaluación preoperatoria se sugiere administrar 100 mg de hidrocortisona previo a inducción anestésica, evitando el uso de etomidato. Vigilancia de signos y síntomas asociados a crisis suprarrenal aguda, hipoglucemia, hipovolemia, hiperkalemia, hiponatremia e hipocalcemia; en transoperatorio y postoperatorio, administrar 50 mg de hidrocortisona endovenoso cada 8 horas, por 48 horas, luego retomar prednisona a dosis habitual.

Durante el periodo transoperatorio y postoperatorio no se documenta alteración de esfera hemodinámica, ni metabólica, relacionados a crisis suprarrenal, ni signos de Chvostek y Trousseau asociados a hipocalcemia.

Actualmente el paciente se mantiene en seguimiento continuo por el Servicio de Endocrinología del IAHULA, en tratamiento con prednisona vía oral 5 mg en la mañana, 2,5 mg en la tarde y levotiroxina 125 mcg diarios, encontrándose compensando desde la esfera adrenal y tiroidea. En vista de antecedentes se solicitó absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) para evaluar componente óseo, obteniendo Z-score -2.6 en segmento lumbar, por lo que se asocia diagnóstico de osteoporosis a los 47 años. Se inicia terapia farmacológica con risedronato 35 mg VO semanal, el cual cumple de manera regular hasta la actualidad. En relación al hipogonadismo se indicó enantato de testosterona con poca adherencia, por razones económicas.

DISCUSIÓN

El APS-2 se caracteriza por DM1, enfermedad de Addison y disfunción tiroidea de etiología autoinmune, conduce a la infiltración linfocítica que causa daño específico a órgano⁴. Es una enfermedad autoinmune de herencia poligénica, también se le llama síndrome de Schmidt el

cual incluye diabetes mellitus tipo 1, disfunción tiroidea autoinmune, insuficiencia adrenal primaria, además existen componentes menores entre los que se encuentra el hipogonadismo⁵. Se define por la aparición de dos o más trastornos endocrinos autoinmunes en el mismo individuo, incluido el hipogonadismo hipogonadotrópico, la enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, la DM1 y la enfermedad de Addison⁴. Otras manifestaciones endocrinas y no endocrinas del APS-2 incluyen: miastenia gravis, enfermedad celíaca, alopecia, vitiligo, anemia perniciosa, bloqueo cardíaco idiopático, enfermedad de Parkinson, deficiencia de IgA, serositis, dermatitis herpetiforme, síndrome del hombre rígido, trombocitopenia idiopática e hipofisitis^{2,5}. Familiares en primer grado de un paciente con APS-2 tienen alto riesgo de desórdenes autoinmunes¹. Nuestro caso inició con hipogonadismo hipogonadotrópico, que es una forma de presentación poco frecuente, luego se documenta enfermedad de Graves, surge como última disfunción glandular la enfermedad de Addison.

Los genes del HLA localizados en el cromosoma 6 se han implicado en el daño específico de órganos en el APS-2; estos genes se dividen en tres clases, siendo los alelos de clase II los que codifican las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)³. Se encuentran localizados en las células presentadoras de antígenos como macrófagos, células dendríticas y células B¹, estos desencadenan la activación de linfocitos T autoreactivos en ciertos tejidos. Otros genes no HLA también contribuyen al desarrollo de la enfermedad y lesión glandular, tal es el caso del gen A relacionado con MHC clase I (*MICA5.1*), que ocasiona pérdida de la tolerancia central e insuficiente a autoantígenos³.

Existe una variabilidad significativa en la prevalencia reportada que oscila entre 1:1000 y 1:20.000 en la población general³, es alrededor de 3 veces más común en las mujeres¹. La edad típica de inicio es entre los 20 y los 40 años⁸. El APS-2 exhibe agrupación familiar con múltiples miembros de una familia a menudo afectados⁹. En nuestro paciente no existía algún antecedente

familiar asociado a disfunción glandular endocrina.

En el estudio realizado por Dittmar y col. siguieron a 151 de 360 pacientes con APS-2 durante 13 años y encontraron que la enfermedad tiroidea autoinmune era la más prevalente, en 65,6%, y de estos, 33,1% tenían enfermedad de Graves y 32,5% tenían tiroiditis de Hashimoto. La DM1 se encontró en 60,9% de los pacientes y la enfermedad de Addison en 18,5%, teniendo esta entidad clínica como una parte importante de APS-1 y APS-2^{10,11}.

Un diagnóstico adecuado de APS-2 requiere el conocimiento del espectro completo de esta enfermedad. Una anamnesis detallada y un examen físico minucioso pueden dar pistas importantes³. En muchos casos el diagnóstico de APS-2 puede retrasarse debido a la presentación heterogénea y asincrónica. Es poco frecuente que estos pacientes exhiban disfunción de los tres órganos endocrinos principales simultáneamente⁵ y suele haber una fase latente, que puede ser de décadas, entre las endocrinopatías¹². En nuestro caso pasaron 17 años entre el hipogonadismo y la enfermedad de Graves y 9 años para la aparición de la insuficiencia adrenal.

No existe una prueba específica para establecer el APS-2⁹. El diagnóstico de los trastornos componentes del APS-2 es el mismo que el de cada patología individual. Los anticuerpos circulantes específicos de células y tejidos pueden ser detectados en individuos con este síndrome, sin embargo, es difícil y costoso investigar estos marcadores durante el periodo de seguimiento², por lo que se requiere una alta sospecha clínica. El retraso en el diagnóstico puede causar una morbilidad y mortalidad significativas en estos pacientes debido al riesgo de hipotiroidismo grave, tormenta tiroidea, crisis suprarrenal y cetoacidosis diabética⁴.

En las últimas décadas, varios estudios han ilustrado el impacto de los haplotipos del HLA y la vitamina D en la inmunidad de forma independiente entre sí. Se encontró que la vita-

mina D modulaba la expresión excesiva del MHC tipo II y antígenos¹³, sin embargo, la susceptibilidad genética al APS-2 es conferida por los alelos de riesgo de HLA y hasta ahora su interacción con el sistema de la vitamina D está mal definida. Solo un estudio finlandés encontró que los niveles bajos de vitamina D se asocian con el subtipo HLA B44¹⁴. Muchas de las enfermedades del APS-2 están asociadas con los alelos y segmentos del HLA B8 y DR3. El antígeno DR, tiene dos cadenas de glicoproteínas codificadas por los locus DR del cromosoma 6. Los alelos HLA B8 y DR3, que están codificados por genes separados, se encuentran con mayor frecuencia juntos, en el mismo cromosoma, lo que podría predecir que a partir de su mutación en la población general, puede desencadenar una respuesta inmunológica disrregulada¹⁴. Estas asociaciones son comunes para alelos de diferentes genes en la región de histocompatibilidad, denominado desequilibrio de ligamento. El alelo DR3 está más estrechamente asociado con enfermedad endocrina autoinmune⁴.

En algunas familias, la enfermedad endocrina autoinmune y su susceptibilidad parece heredarse como una forma autosómica dominante asociada con un haplotipo HLA específico, sin embargo, los miembros de la familia pueden manifestar diferentes enfermedades, aunque cuanto más común es la enfermedad en la población general, mayor es su prevalencia en familias afectadas¹⁵. Si bien los factores genéticos determinan la susceptibilidad a la enfermedad, existe menos del 100% de concordancia en gemelos monocigóticos para las respectivas enfermedades. Esto sugiere que otros factores pueden estar implicados en la patogénesis del APS-2¹⁴.

Factores ambientales que pueden desencadenar enfermedades asociadas a DR3 incluyen sensibilidad al yodo y la proteína del trigo gliadina para la enfermedad celíaca⁴. El sistema inmunológico adaptativo no solo consiste en CD4+ auxiliares inmunoestimulantes, células T efectoras y células T CD8+ citotóxicas, también la respuesta inmunológica está regulada por células T inmunosupresoras, de la cual se conocen

tres clases: Th3 inducida, células Tr1 y células T reguladoras CD4+CD25+FoxP3+ presentes de forma natural en el sistema inmunológico humano, que participan en la patogenia del APS-2. El subgrupo de células T colaboradoras (Th1 y Th2, células NK) produce un amplio perfil de diferentes citoquinas. Las células Th1 secretan interferón- γ , interleucina 2 y factor de necrosis tumoral α , mientras que las células Th2 secretan interleucinas 4, 5 y 10¹⁵. Las respuestas Th2 se asocian a enfermedad de Graves, mientras que las Th1 con DM1¹⁴. Los anticuerpos contra el receptor de tirotopina (TSH-R-Ab) son el sello distintivo de enfermedad de Graves¹⁶, y la cuantía de su elevación es diferente significativamente entre los fenotipos de la enfermedad¹⁷.

Muchas veces las enfermedades autoinmunes aparecen posterior a infecciones. El APS-2 generalmente es el producto de una reacción autoinmune, probablemente desencadenada por un virus u otro antígeno ambiental, otros casos pueden ser el resultado de la estimulación inmune causada por ciertas proteínas de la dieta¹⁸.

En APS-2 el pronóstico es variable y depende de qué órganos o glándulas específicas se vean afectadas. En consecuencia, los pacientes con diagnóstico de esta patología requieren un seguimiento regular y a largo plazo, pues tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar crisis adrenal que los pacientes con Enfermedad de Addison aislada o insuficiencia adrenal secundaria¹⁷. Resulta fundamental describir las características particulares de cada endocrinopatía con la finalidad de ayudar a una pronta detección, tratamiento eficaz y mejor pronóstico⁷.

El tratamiento de las enfermedades autoinmunes glandulares consiste principalmente en la sustitución de las hormonas deficientes⁴, la modificación de la función endocrina, el manejo sintomático y la prevención de posibles complicaciones⁵. Terapias inmunológicas están en desarrollo y pueden ser útiles para prevenir o moderar la progresión de la enfermedad⁹.

CONCLUSIÓN

La descripción del presente caso tiene como finalidad exponer las enfermedades autoinmunes asociadas a los síndromes poliglandulares y explicar brevemente los mecanismos genéticos, inmunológicos y los desencadenantes ambientales asociados, permitiendo subclasificar los síndromes poliglandulares autoinmunes en entidades distintas que tienen relevancia para el tratamiento y el pronóstico. El diagnóstico temprano permitirá en un futuro aplicar una terapia inmunomoduladora precoz que podría detener el proceso autoinmune antes de que ocurra un daño irreversible a los órganos, mientras que, por ahora, nos limitamos a suplementar a aquellos pacientes que presentan déficit hormonal producto de la destrucción glandular por desregulación inmunológica.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat. Rev. Endocrinol* 2010; 6:270-277. doi:10.1038/nrendo.2010.40.
2. Pham-Dobor G, Hanák L, Hegyi P, Márta K, Pármiczky A, Gergics M, Sarlós P, Eröss B, Mezösi E. Prevalence of other autoimmune diseases in polyglandular autoimmune syndromes type II and III. *J Endocrinol Invest* 2020; 43:1-9. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01229-1>
3. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest* 2018;41:91-98. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0740-9>.
4. Singh G, Jialal I. Síndrome autoinmune poliglandular tipo II. [Actualizado el 8 de agosto de 2023]. En: StatPearls. StatPearls Publishing; 2024. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525992/>
5. Wang CY, Davoodi-Semiromi A, Huang W, Connor E, Shi JD, She JX. Characterization of mutations in patients with autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS1). *Hum Genet* 1998;103:681-685.
6. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med* 2018;378:1132-1141.
7. Förster G, Krummenauer F, Kühn I, Beyer J, Kahaly G. Polyglandular autoimmune syndrome type II: epidemiology and forms of manifestation. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124:1476-1481.

8. Cardenas S, Reshmi S. Schmidt syndrome and autoimmune polyendocrine syndrome type 2". Johns Hopkins Guides. 2020. Accessed on march 2024. [www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_Diabetes_Guide/547131/all/Polyglandular autoimmune syndrome, type2](http://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_Diabetes_Guide/547131/all/Polyglandular_autoimmune_syndrome_type2).
9. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2983-2992.
10. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmun Rev* 2014;13:85-89.
11. Brandão Neto RA, de Carvalho JF. Diagnosis and classification of Addison's disease (autoimmune adrenalitis). *Autoimmun Rev* 2014;13:408-411.
12. Rigby WF, Waugh M, Graziano RF. Regulation of human monocyte HLA-DR and CD4 antigen expression, and antigen presentation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Blood* 1990;76:189-197.
13. Miettinen ME, Kinnunen L, Harjutsalo V, Aimonen K, Surcel HM, Lamberg-Allardt C, Tuomilehto J. Association of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with HLA-B, -DRB1 and -DQB1 genetic polymorphisms. *Eur J Clin Nutr* 2017;71:128-131. doi: 10.1038/ejcn.2016.160.
14. Mark S Anderson. Autoimmune endocrine disease. *Current Opinion in Immunology* 2002;14: 760-764. [https://doi.org/10.1016/S0952-7915\(02\)00405-3](https://doi.org/10.1016/S0952-7915(02)00405-3)
15. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018;7:167-186. Doi: 10.1159/000490384.
16. Leschik JJ, Diana T, Olivo PD, König J, Krahn U, Li Y, Kanitz M, Kahaly GJ. Analytical performance and clinical utility of a bioassay for thyroid-stimulating immunoglobulins. *Am J Clin Pathol* 2013;139:192-200.
17. Sivarajah S. Polyglandular autoimmune syndrome, type II. Medscape Reference. 2018. Accessed on March 2024. Available in : <http://emedicine.medscape.com/article/124287-overview>.
18. Jamal H, LaLoggia M, Harjai N. Autoimmune polyglandular syndrome type II: a case report. *Cureus* 2022;14:e31641. doi 10.7759/cureus.31641.