

Autoimmune polyglandular syndrome type 4

Autoimmunologiczny zespół niedoczynności wieloguczołowej typu 4

Agata Liszewska, Ewa Robak, Małgorzata Bernacka, Anna Woźniacka, Jarosław Bogaczewicz

Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2019, 106, 210–216
DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.85578>

CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:
dr n. med. Agata Liszewska
Katedra i Klinika
Dermatologii i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Plac J. Hallera 1/6
90-647 Łódź, Poland
e-mail:
agata.liszewska@gmail.com

ABSTRACT

Introduction. Autoimmune polyglandular syndromes (APS) are a group of disorders presenting diverse clinical pictures. They are characterized by concomitance of autoimmune diseases. Most of them are linked to dysfunction of endocrine glands, which are targeted by autoantibodies. Four main types of syndromes are described in the literature: APS-1, APS-2, APS-3, and APS-4. All of them are genetically determined.

Objective. A case of 57-year-old woman is presented, in which APS-4 co-occurs with generalized alopecia and rheumatoid arthritis.

Case report. A fifty-seven-year-old woman with a 4-year history of leg ulcers was admitted to the Dermatology Clinic. The physical examination revealed a loss of eyebrows, eyelashes, the scalp hair and axillary hair. Antithyroid microsomal antibodies were found in the serum. For the last 15 years, she has been periodically treated for rheumatoid arthritis with sulfasalazine, methotrexate, and methylprednisolone.

Conclusions. The report indicates that patients with a single organ-specific autoimmune disease should be examined for other coexisting autoimmune disorders.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Autoimmunologiczne zespoły niedoczynności wieloguczołowej (APS) to grupa schorzeń o różnicowanym obrazie klinicznym. Charakteryzują się współwystępowaniem wielu chorób autoimmunizacyjnych. Większość z nich skutkuje niedoczynnością gruczołów dokrewnych, które są niszczone przez autooprzeciwciała. Wyodrębnia się 4 typy zespołów: APS-1, APS-2, APS-3 i APS-4. Wszystkie są uwarunkowane genetycznie.

Cel pracy. Przedstawiono przypadek 57-letniej kobiety chorującej na APS-4, u której współwystępowały łysienie plackowate uogólnione i reumatoidalne zapalenie stawów.

Opis przypadku. Pięćdziesięciosiedmioletnia pacjentka została skierowana do Kliniki Dermatologii z powodu utrzymujących się od 4 lat bolesnych owrzodzeń podudzi. W badaniu klinicznym stwierdzono całkowitą utratę włosów w obrębie skóry głowy, łuków brwiowych, powiek oraz dołów pachowych. Obecne były także przeciwtarczycowe przeciwciała mikrosomalne. Przez ostatnich 15 lat pacjentka okresowo była leczona sulfasalazyną, metotreksatem i metyloprednizolonem z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Wnioski. Opisany przypadek wskazuje, że chorzy z pojedynczym schorzeniem autoimmunologicznym powinni być badani w kierunku współwystępowania innych chorób z autoagresji.

Key words: alopecia areata, generalized alopecia, autoimmune polyglandular syndrome, rheumatoid arthritis.

Słowa kluczowe: łysienie plackowate, łysienie uogólnione, autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruzołowej, reumatoidalne zapalenie stawów.

INTRODUCTION

Autoimmune polyglandular syndromes (APSs) are characterized by co-occurring hypoactivity of various endocrine glands. The reasons behind are immunological disorders that develop as a result of a loss of immune tolerance to the body's own antigens [1]. The APS' clinical picture may also involve also other autoimmunization diseases including alopecia areata, Vitiligo, coeliac disease, and autoimmune gastritis [1]. The concomitance of adrenal insufficiency and hypothyroidism were described for the first time by Schmidt in 1926 [2]. Nowadays, diagnosing a patient with Addison's disease, mucosal and cutaneous candidiasis, as well as hypothyroidism constitutes the ground for diagnosing autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS-1) [3]. Autoimmune polyglandular syndrome type 2 (APS-2) involves a concomitance of Addison's disease, autoimmune thyroiditis and/or diabetes type 1 [3]. Autoimmune polyglandular syndrome type 3 (APS-3) does not include Addison's disease. This type involves autoimmune thyroiditis combined with insulin-dependent diabetes or pernicious anemia or leucoderma or another autoimmune disease of the skin, liver, gastrointestinal tract or neuromuscular junction. Then, when any other set of autoimmune diseases occurs that does not meet criteria for diagnosing APS-3 and simultaneously there is no Addison's disease, autoimmune polyglandular syndrome type 4 (APS-4) is diagnosed [4].

Autoimmune polyglandular syndrome development may be initially latent, and in such a case the only symptoms of immunological disorders are present autoantibodies with particular organ specificity. Lymphocytic infiltrations in those organs are confirmed in histopathological images [5]. The autoimmune polyglandular syndrome may develop at both neonatal and elderly age, while symptoms of autoimmune organ-specific diseases may appear gradually [1]. Undoubtedly, genetic background plays a role in APS pathogenesis, and the way of

WPROWADZENIE

Autoimmunologiczne zespoły niedoczynności wielogruzołowej (*autoimmune polyglandular syndromes* - APSs) charakteryzują się współwystępowaniem objawów niedoczynności różnych gruczołów dokrewnych. Ich przyczyną są zaburzenia immunologiczne, do których dochodzi w wyniku utraty tolerancji immunologicznej na własne antygeny [1]. W skład obrazu klinicznego APS mogą wchodzić również inne choroby autoimmunizacyjne, takie jak łysienie plackowate, bielactwo nabyte, celiakia i autoimmunologiczne zapalenie żołądka [1]. Współwystępowanie niedoczynności kory nadnerczy i tarczycy zostało po raz pierwszy opisane przez Schmidta w 1926 roku [2]. Obecnie występowanie u pacjenta choroby Addisona, drożdżycy błon śluzowych i skóry oraz niedoczynności przytarczyc uprawnia do ustalenia rozpoznania APS-1 (*autoimmune polyglandular syndrome type 1*) [3]. APS-2 (*autoimmune polyglandular syndrome type 2*) to współwystępowanie choroby Addisona, autoimmunologicznego zapalenia tarczycy i/lub cukrzycy typu 1 [3]. APS-3 (*autoimmune polyglandular syndrome type 3*) wyróżnia brak choroby Addisona. W jego skład wchodzi: autoimmunologiczna choroba tarczycy i cukrzyca insulinozależna lub anemia złośliwa, lub bielactwo, lub inna choroba autoimmunologiczna skóry, wątroby, przewodu pokarmowego, lub złącza nerwowo-mięśniowego. Występowanie innego dowolnego zestawienia schorzeń autoimmunologicznych, które nie spełnia kryteriów rozpoznania APS-3, i jednoczesny brak choroby Addisona kwalifikuje się jako APS-4 (*autoimmune polyglandular syndrome type 4*) [4].

Rozwój APS może być początkowo bezobjawowy i wówczas jedynym objawem zaburzeń immunologicznych są krążące autoprzeciwciała o określonej swoistości narządowej. W obrazie histopatologicznym tych narządów stwierdza się nacieki limfocytarne [5]. Autoimmunologiczne zespoły niedoczynności wielogruzołowej mogą się rozwijać zarówno w okresie niemowlęctwa oraz u osób starszych, a objawy narządowo swoistych chorób autoimmunizacyjnych mogą dołączać się stopniowo [1]. Tło genetyczne od-

inheritance depends on the syndrome type. It may be polygenic or autosomal recessive, like APS-1 (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy – APECED; no 240300 in the catalogue; hypothyroidism (OMIN)) [6, 7].

OBJECTIVE

To present a case of a 57-year-old woman suffering from an APS-4, including alopecia areata (AA) and rheumatoid arthritis (RA). Furthermore, the patient was confirmed to have antithyroid antibodies with antimicrobial specificity.

CASE REPORT

A 57-year-old patient was referred to the Dermatology Clinic due to painful crural ulcerations that had been present for 4 years. The ulcerations were caused by minor mechanical injuries (scratches, pressure). Moreover, the scalp revealed a loss of hair that had been progressing for 4 years, and was also visible in the area of eyebrows, eyelids, axillary fossae; only pubic hair remained. For the past 15 years, the patient was periodically treated for RA with sulfasalazine, methotrexate, and methylprednisolone.

Upon examination, the patient complained about pain and morning stiffness in the small hand joints, also knee joints.

Clinical examination confirmed a total loss of eyebrows, eyelashes, the hair on the scalp and axillary hair. The above areas revealed persistent lichenification (leathery patches of skin) and a visible accentuation of hair follicle ostia, with no signs of their inflammation or scarring. Oral and genital mucous membranes were not affected by disease lesions. Also, finger- and toenail plates were free from lesions.

The skin of lower legs, including both extensor and flexor sides, revealed numerous small ulcerations (with a diameter of several millimeters) with an irregular shape, pale atonic fundus, and covered in transparent exudate. Near ulcerations, there were proinflammatory discolorations and atrophic scarring from healed ulcerations. Otherwise, the surrounding skin was thinned with loss of skin adnexa (fig. 1).

Upon clinical examination, osseous thickening of metacarpophalangeal and interdigital joints was palpable. Moreover, apparent ulnar deviation of fingers of the both hands and genu valgum were visible.

Laboratory tests showed an accelerated erythrocyte sedimentation rate (40 mm) and anemia (Hgb 10.6 mg/dl, Hct 31.7%, RBC 3.71 M/ μ l). Furthermore, the presence of antithyroid antibodies with antimicrobial specificity was confirmed with normal thy-

grywa niewątpliwą rolę w patogenezie APS, a sposób dziedziczenia zależy od rodzaju zespołu. Może mieć charakter wielogenowy lub autosomalnie recesywny podobnie jak w przypadku APS-1 (*autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy* – APECED, nr 240300 w katalogu; *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM)) [6, 7].

CEL PRACY

Prezentujemy przypadek 57-letniej kobiety chorującej na APS-4 obejmujący łysienie plackowate (*alopecia areata* – AA) i reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). U chorej stwierdzono ponadto obecność przeciwciał przeciwtarczycowych o swoistości antymikrosomalnej.

OPIS PRZYPADKU

Pięćdziesięciosiedmioletnia pacjentka została skierowana do Kliniki Dermatologii z powodu utrzymujących się od 4 lat bolesnych owrzodzeń podudzi. Przyczyną ich pojawienia się były niewielkie urazy mechaniczne (zadrapanie, ucisk). Ponadto obserwowano postępującą od 4 lat utratę włosów w obrębie owłosionej skóry głowy, łuków brwiowych, powiek i dołów pachowych, z zachowaniem jedynie owłosienia łonowego. Przez 15 lat przed hospitalizacją pacjentka z powodu RZS była okresowo leczona sulfasalazyną, metotreksatem i metyloprednizolonem.

Podczas badania chora skarżyła się na ból i sztywność poranną drobnych stawów rąk i stawów kolanowych.

W badaniu klinicznym stwierdzono całkowitą utratę włosów w obrębie skóry głowy, łuków brwiowych, powiek i dołów pachowych. W powyższych okolicach utrzymywało się poletkowanie skóry i wyraźne akcentowanie ujść mieszków włosowych, bez stanu zapalnego i bliznowacenia. W obrębie błon śluzowych jamy ustnej i narządów płciowych nie stwierdzono zmian chorobowych. Również płytki paznokciowe rąk i stóp były wolne od zmian.

Na skórze obu podudzi po stronie zarówno wyprostnej, jak i zgięciowej stwierdzono liczne drobne owrzodzenia (o średnicy kilku milimetrów), nieregularnego kształtu, o bladym, atonicznym dnie pokrytym przejrzystym wysiękiem. W otoczeniu owrzodzeń obecne były przebarwienia pozapalne oraz zanikowe blizny po wcześniej wygojonych owrzodzeniach. Skóra w ich otoczeniu była wyraźnie ścieńczała, z zanikiem przydatków (ryc. 1).

W badaniu klinicznym wyczuwało się pogrubienia kostne stawów śródrečno-paliczkowych i międzypalcowych. Widoczna była również wyraźna ulnaryzacja palców obu rąk, a także koślawe ustawienie kolan.



Figure 1. Alopecia areata in a patient with concomitant rheumatoid arthritis and present antimicrobial antibodies. No signs of Addison's disease, diabetes type 1, and pernicious anaemia were the bases for diagnosing an autoimmune polyglandular syndrome type 4. In addition, there are small ulcerations with irregular shape and pale atonic fundus covered in transparent exudate on the frontal side of lower legs

Rycina 1. Łysienie plackowate u pacjentki ze współistniejącym reumatoidalnym zapaleniem stawów i obecnością przeciwciał przeciwmikrosomalnych. Niewystępowanie objawów choroby Addisona, cukrzycy typu 1 i niedokrwistości złośliwej stanowiło podstawę rozpoznania autoimmunologicznego zespołu niedoczynności wieloguczołowej typu 4. Dodatkowo na przedniej powierzchni podudzi drobne owrzodzenia o nieregularnym kształcie i bladym, atonicznym dnie pokrytym przezroczystym wysiękiem

roid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4) and triiodothyronine (FT3) concentrations. Upon physical examination, the thyroid was not enlarged. In the past, the patient had never been diagnosed for autoimmune hypothyroidism.

X-ray images revealed erosions and signs of periarticular osteoporosis in joints with the same names in both hands.

The diagnosis of APS-4 was based on: clinical signs of AA and RA with concomitant presence of antimicrobial antibodies, and lack of clinical signs indicating an adrenocortical glands disease, diabetes type 1 or vitamin B₁₂ deficiency anemia. In therapeutic procedures for APS, it is recommended to use hormonal substitution for gland hypoactivity and specific treatment of other components of the syndrome. Our patient was qualified only for dermatological treatment against AA, and crural ulcerations as the level of her thyroid hormones was normal. The patient did not provide informed consent for the proposed AA therapy. Due to crural ulcerations, oral peripheral vasodilators and local anti-inflammatory, antiseptic, and astringent preparations were applied. Gradual shallowing of the fundi and epithelialization of ulcers' edges were achieved.

CONCLUSIONS

In the available literature, there are no studies that would precisely describe the prevalence of AA

W badaniach laboratoryjnych wykazano przyspieszony odczyn opadania krwinek czerwonych (40 mm) i niedokrwistość (Hgb 10,6 mg/dl, Hct 31,7%, RBC 3,71 mln/ μ l). Stwierdzono także obecność przeciwciał przeciwtarczycowych o swoistości przeciwmikrosomalnej, przy prawidłowych stężeniach tyreotropiny (TSH), wolnej tyroksyny (FT4) i trijodotyroniny (FT3). W badaniu fizykalnym nie stwierdzono powiększenia tarczycy. W przeszłości chora nigdy nie była diagnozowana w kierunku autoimmunologicznej niedoczynności tarczycy.

W obrazach RTG obu rąk obecne były nadżerki oraz cechy osteoporozy przystawowej zajętych jednoimiennych stawów.

Podstawą do rozpoznania APS-4 było stwierdzenie klinicznych objawów AA i RZS oraz współwystępowanie przeciwciał przeciwmikrosomalnych przy braku objawów klinicznych wskazujących na chorobę kory nadnerczy, cukrzycę typu 1 i niedokrwistość z niedoboru witaminy B₁₂. W terapii APS zaleca się hormonalną substytucję w zakresie niedoczynności gruczołowych oraz swoiste leczenie pozostałych składowych zespołu. Przedstawiona pacjentka kwalifikowała się jedynie do dermatologicznego leczenia AA i owrzodzeń podudzi, gdyż stężenie hormonów tarczycy było w normie. Chora nie wyraziła zgody na zaproponowaną terapię AA. Z powodu owrzodzeń podudzi zastosowano doustne leki rozszerzające naczynia obwodowe oraz preparaty miejscowe o działaniu przeciwzapalnym, odkażającym i ściągającym.

concomitant with other autoimmune diseases. Some authors indicate the connections of AA with autoimmune thyroid diseases or other organ-specific autoimmune diseases [8]. About 4% of AA patients suffer from concomitant leucoderma [9]. It is emphasized that in many AA patients, there is a positive family history for other autoimmune diseases. Furthermore, atopic dermatitis is more frequently diagnosed in a group of patients with AA [10].

A common reason for the mentioned diseases appears to be the presence of immunological disorders, e.g., confirming autoantibodies against hair follicle antigens in the patient's body that were also established in APS-1 patients [11]. Moreover, the reason for AA co-existence with other autoimmunization syndromes is ascribed to specific histocompatibility antigens present in patients [12]. A connection between alopecia areata and specific major histocompatibility complex (MHC) antigen class II (HLA-DR4, DR 11, and DQ3) was confirmed [13].

Recent studies have focused on molecular mechanisms of the autoimmune polyglandular syndrome disorders. APS-1 patients demonstrated a mutation of a gene responsible for immune tolerance (*AIRE* - autoimmune regulator), whose locus is found of the long arm of chromosome 21 (21q22.3) [14, 15]. A product of *AIRE* expression is a protein that plays a role of a transcription factor [14, 15]. However, these are still not fully known genetic disorders associated with revealing APS-2 and APS-3, in which polygenetic ways of inheritance and its association with HLA complex is more frequently assumed.

A case described by us presents concomitant AA, RA, and presence of antimicrobial antibodies. No signs of Addison's disease, diabetes type 1 and pernicious anemia were the basis for diagnosing APS-4.

Consequently, it seems legitimate to diagnose patients with a single autoimmune organ-specific disease for other concomitant autoimmunization diseases.

An initially diagnosed AA in our patient, which evolved into a total loss of hair, indicates a progressive nature of the disease, while concomitant RA may be indicative of its immunological component. Other possible reasons for AA may include: vascular disorders that have a negative influence of hair follicle nutrition, and stress associated with the disease as well as immunosuppressive treatment.

The course of RA may involve the development of ulcerations, especially on the lower extremities. Most frequently, the ulcerations are caused by impaired functions of muscle pump and blood retention in peripheral vascular circulation due to decreased physical activity of the patients. Sometimes arterial ulcers may develop.

Uzyskano stopniowe spłykanie dna oraz naskórkowanie z brzegów owrzodzeń.

WNIOSKI

W dostępnym piśmiennictwie brakuje badań dołącznie określających częstość współwystępowania AA z innymi chorobami o podłożu autoimmunizacyjnym. Niektórzy autorzy wskazują na związek AA z autoimmunologicznymi chorobami tarczycy lub innymi chorobami autoimmunologicznymi narządowo swoistymi [8]. U ok. 4% pacjentów z AA współistnieje bielactwo [9]. Podkreśla się, że wielu pacjentów z AA ma obciążający wywiad rodzinny w kierunku innych chorób autoimmunologicznych. Ponadto u chorych z AA częściej stwierdza się atopowe zapalenie skóry [10].

Wydaje się, że wspólną przyczyną wymienionych chorób jest obecność zaburzeń immunologicznych, np. stwierdzenie u pacjenta obecności krążących autoprzeciwciał skierowanych przeciwko antygenom mieszka włosowego, które wykazano również u chorych z APS-1 [11]. Za przyczynę współwystępowania AA z innymi zespołami autoimmunizacyjnymi uważa się również występowanie u chorych określonych antygenów zgodności tkankowej [12]. Stwierdzono związek pomiędzy łysieniem plackowatym a określonymi antygenami głównego układu zgodności tkankowej klasy II (HLA-DR4, DR 11 i DQ3) [13].

Badania z ostatnich lat koncentrują się na molekularnych mechanizmach zaburzeń autoimmunologicznych zespołów niedoczynności wielogruczołowej. U chorych z APS-1 stwierdzono mutacje genu odpowiadającego za tolerancję immunologiczną (*AIRE* - *autoimmune regulator*), którego *locus* znajduje się na ramieniu długim chromosomu 21 (21q22.3) [14, 15]. Produktem ekspresji genu *AIRE* jest białko, które pełni funkcję czynnika transkrypcyjnego [14, 15]. Nadal jednak nie są do końca poznane zaburzenia genetyczne związane z zespołami APS-2 i APS-3, w których przyjmuje się raczej wielogenowy sposób dziedziczenia i powiązanie z układem HLA [1].

Przedstawiony przypadek prezentuje współistnienie AA i RZS z obecnością przeciwciał przeciw-mikrosomalnych. Brak objawów choroby Addisona, cukrzycy typu 1 i niedokrwistości złośliwej był podstawą rozpoznania APS-4.

Dlatego też wydaje się zasadne, aby chorzy z rozpoznaniem pojedynczej narządowo swoistej choroby autoimmunizacyjnej byli diagnozowani w kierunku współwystępowania innych chorób o podłożu autoimmunizacyjnym.

Rozpoznane wstępnie u naszej pacjentki AA, które ewoluowało do całkowitej utraty włosów, wskazuje na postępujący charakter choroby, a jego współwystępowanie z RZS może świadczyć o jej immunologicznym komponente. Za inne potencjalne

RA-associated ulcerations are difficult to cure, especially when accompanied by amyotrophy, immobilization, and peripheral oedema. Quick-spreading ulcerations in patients with a diagnosed autoimmune disease, such as RA, require broad differential diagnostics. Pyoderma gangrenosum may be their cause.

To conclude, it should be emphasized that in case an autoimmune disease is diagnosed, there is a need for seeking other autoaggressive conditions in order to implement right therapeutic procedures as fast as possible. In the presented case, the patient will be regularly examined in order to detect thyroid dysfunctions early.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

przyczyny AA można uznać zaburzenia naczyniowe wpływające negatywnie na odżywienie mieszków włosowego lub stres związany z chorobą oraz leczeniem immunosupresyjnym.

W przebiegu RZS mogą rozwijać się owrzodzenia, szczególnie często w obrębie kończyn dolnych. Najczęściej powstające owrzodzenia są następstwem upośledzonego funkcjonowania pompy mięśniowej i zastoiny krwi w obwodowym krążeniu żylnym wskutek zmniejszonej aktywności fizycznej chorych. Niekiedy może również dochodzić do wytworzenia owrzodzeń tętniczych.

Owrzodzenia w przebiegu RZS są trudne do leczenia, zwłaszcza gdy towarzyszą im zaniki mięśniowe, unieruchomienie i obrzęk kończyn. Szybko szerzące się owrzodzenia u pacjentów z rozpoznaniem choroby autoimmunizacyjnej, takiej jak RZS, wymagają szerokiej diagnostyki różnicowej. Ich przyczyną może być piodermia zgorzelinowa.

Podsumowując, należy podkreślić, że w przypadku rozpoznania choroby autoimmunologicznej konieczne jest poszukiwanie innych schorzeń z autoagresji, aby jak najszybciej wdrożyć prawidłowe postępowanie terapeutyczne. Przedstawiona chora będzie regularnie badana w celu wczesnego wykrycia zaburzenia funkcjonowania tarczycy.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References Piśmiennictwo

1. Husebye E.S., Anderson M.S., Kämpe O.: Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2018, 378, 1132-1141.
2. Schmidt M.B.: Eine biglandulare Erkrankung (Nebennieren und Schilddrüse) bei Morbus Addisonii. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1926, 21, 212-221.
3. Betterle C., Zanchetta R.: Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomed* 2003, 74, 9-33.
4. Briscoe N.K., Mezei M.M.: Polyglandular autoimmune syndrome type 3 in a patient with ocular myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2009, 40, 1064-1065.
5. Krysiak R., Okopień B., Boldys A.: Autoimmunologiczne zespoły wielogruzołowe. *Przeegl Lek* 2008, 65, 393-400.
6. Finnish-German APECED Consortium: An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet* 1997, 17, 399-403.
7. Nagamine K., Peterson P., Scott H.S., Kudoh J., Minoshima S., Heino M., et al.: Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* 1997, 17, 393-398.
8. Lewiński A., Broniarczyk-Dyła G., Sewerynek E., Zerek-Meleń G., Szkudliński M.: Abnormalities in structure and function of the thyroid gland in patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1990, 23, 768-769.
9. Amerio P., Tracanna M., De Remigis P., Betterle C., Vianale L., Marra M.E., et al.: Vitiligo associated with other autoimmune diseases: polyglandular autoimmune syndrome types 3B+C and 4. *Clin Exp Dermatol* 2006, 31, 746-749.
10. Lee S., Lee H., Lee C.H., Lee W.S.: Comorbidities in alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2019, 80, 466-477.
11. Hedstrand H., Perheentupa J., Ekwall O., Gustafsson J., Michaëlsson G., Husebye E.: Antibodies against hair follicles are associated with alopecia totalis in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Invest Dermatol* 1999, 113, 1054-1058.
12. Hashimoto K., Maruyama H., Nishiyama M., Asaba K., Ikeda Y., Takao T., et al.: Susceptibility alleles and haplotypes of human leukocyte antigen DRB1, DQA1, and DQB1 in autoimmune polyglandular syndrome type III in Japanese population. *Horm Res* 2005, 64, 253-260.

13. **de Berker D.A.R., Messenger A.G., Sinclair R.D.:** Disorders of hair. In: Rook's Textbook of Dermatology. 7th edn. T. Burns, S. Breathnach, N. Cox, C. Griffiths (eds). Blackwell Publishers, Oxford 2005; 63.1-63.120.
14. **Peterson P., Peltonen L.:** Autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1 (APS1) and AIRE gene: new views on molecular basis of autoimmunity. *J Autoimmun* 2005, 25 Suppl, 49-55.
15. **Rizzi M., Ferrera F., Filaci G., Indiveri F.:** Disruption of immunological tolerance: role of AIRE gene in autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2006, 5, 145-147.

Received: 23.08.2018

Accepted: 8.02.2019

Otrzymano: 23.08.2018 r.

Zaakceptowano: 8.02.2019 r.

How to cite this article

Liszewska A., Robak E., Bernacka M., Woźniacka A., Bogaczewicz J.: Autoimmune polyglandular syndrome type 4. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2019, 106, 210–216. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.85578>.