



Artigo Original

## Doença de Addison em Idade Pediátrica



Nuno Cordeiro Raposo <sup>a</sup>, Elena Kazakova <sup>b</sup>, Rosa Pina <sup>c</sup>, Lurdes Lopes <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Serviço de Endocrinologia / Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

<sup>b</sup>Serviço de Patologia Clínica / Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

<sup>c</sup>Unidade de Endocrinologia Pediátrica / Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-01-15

Accepted/Aceite: 2020-11-16

Final: 2021-01-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Criança;

Doença de Addison.

Keywords:

Addison Disease;

Child.

### R E S U M O

**Introdução:** A insuficiência suprarrenal primária não associada a défices enzimáticos é rara na idade pediátrica e pode causar significativa morbilidade. Os principais diagnósticos etiológicos são a doença de Addison (auto-imune) em ambos os sexos e a adrenoleucodistrofia no sexo masculino. O nosso objetivo foi descrever a apresentação inicial dos doentes com insuficiência suprarrenal primária, diagnóstico etiológico, terapêutica e evolução destes casos.

**Material e Métodos:** Análise retrospectiva de todos os doentes com menos de 18 anos de idade com o diagnóstico confirmado de insuficiência suprarrenal primária entre 2010 e 2018.

**Resultados:** Foram diagnosticados quatro doentes, todos do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 12 e 16 anos. A semiologia consistia em letargia e avidez por sal, sendo que 50% tinham evidência de hiperpigmentação cutânea e hipotensão arterial. O diagnóstico laboratorial foi estabelecido com base no doseamento sérico de hormona corticotrófica, cortisol e renina ativa; a determinação dos anticorpos anti-suprarrenal foi positiva nos quatro casos. Todos os pacientes iniciaram terapêutica com glucocorticoides e mineralocorticoides. Um doente desenvolveu factores de risco cardiovascular durante o seguimento.

**Conclusão:** A reposição hormonal ajustada à superfície corporal e à evolução clínica podem reduzir o risco de complicações associadas a crise adrenal e à síndrome de Cushing iatrogénica. O diagnóstico etiológico é fundamental para o prognóstico e eventual necessidade de rastreio de outras patologias associadas.

### Addison's Disease in Paediatric Age

#### A B S T R A C T

**Introduction:** Primary adrenal insufficiency not associated to enzymatic defects is rare in pediatric patients but may cause significant morbidity. Main etiologic diagnosis are Addison's disease (auto-immune) in both sex and adrenoleukodystrophy in males.

Our objective was description of the original clinical presentation of patients with primary adrenal insufficiency, etiologic diagnosis, therapy and their evolution.

**Methods:** Retrospective analysis of patients under 18 years of age with a confirmed diagnosis of primary adrenal insufficiency between 2010 and 2018.

**Results:** Four patients were diagnosed with Addison's disease, all male, age ranging between 12 and 16 years. Clinical presentation was lethargy and salt craving and 50% showed skin hyperpigmentation and hypotension. Laboratory analysis established the diagnosis based on non-stimulated adrenocorticotrophic hormone, serum cortisol and active renin; all patients had adrenal cortex antibodies.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [nunofilipecordeiroraposo@gmail.com](mailto:nunofilipecordeiroraposo@gmail.com) (Nuno Cordeiro Raposo)

Avenida Carlos Teixeira 3, 2674-514 Loures, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao200004>

1646-3439/© 2020 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

All patients began therapy with glucocorticoids and mineralocorticoids. One patient presented cardiovascular risk factors during follow-up.

**Conclusion:** Hormonal replacement adjusted to body surface and clinical evolution may reduce the risk of complications due to adrenal crisis and iatrogenic Cushing syndrome. Etiologic diagnosis is important for prognosis and surveillance of associated diseases.

## Introdução

A insuficiência suprarrenal primária (ISRP) caracteriza-se por uma falência primária da síntese de hormonas esteroides do córtex das glândulas suprarrenais.<sup>1</sup>

A hiperplasia congénita da suprarrenal é a causa mais comum de ISRP em idade pediátrica, seguida pelas alterações do desenvolvimento das glândulas suprarrenais e pela resistência à ação da hormona adrenocorticotrópica (ACTH).<sup>1,2</sup> Entre as causas raras de ISRP, salienta-se a adrenoleucodistrofia ligada ao X (ALD-X),<sup>3</sup> a hipoplasia suprarrenal e a doença de Addison (DA).

A DA corresponde a 12,7% das ISRP em idade pediátrica e existem poucas séries publicadas sobre a patologia nesta faixa etária, sendo a maioria constituída por poucos doentes.<sup>4</sup> A doença caracteriza-se pela destruição do córtex suprarrenal decorrente da presença de auto-anticorpos anti-21 hidroxilase (21OH),<sup>5</sup> determinando, assim, hipocortisolismo, hipoaldosteronismo e redução dos androgénios produzidos na zona *reticularis*.<sup>1</sup> Pode surgir isoladamente ou em combinação com outras endocrinopatias autoimunes.<sup>6,7</sup> A síndrome poliglandular autoimune tipo 1 resulta de mutações com transmissão autossómica recessiva no gene *AIRE* e, para além do hipoparatiroidismo primário e candidíase mucocutânea crónica que surgem até aos 15 anos de idade, podem estar presentes outras manifestações de autoimunidade.<sup>1,6,7</sup> Por outro lado, a síndrome poliglandular autoimune tipo 2 distingue-se pela presença de pelo menos duas endocrinopatias autoimunes (e.g. DA, tireoide linfocítica crónica, doença de Graves e diabetes *mellitus* tipo 1).<sup>7</sup> Na idade adulta a DA é mais frequente no sexo feminino (60%)<sup>8</sup> embora em idade pediátrica a distribuição por sexo seja variável em função das séries publicadas.<sup>9,10</sup>

O diagnóstico da ISRP depende de uma elevada suspeição clínica que motiva a avaliação laboratorial dirigida, uma vez que os sintomas são frequentemente inespecíficos.<sup>11</sup> O cortisol sérico encontra-se reduzido por diminuição da síntese e a ACTH elevada, refletindo a perda do retrocontrolo negativo.<sup>12</sup>

O tratamento da ISRP consiste na reposição das hormonas esteroides em défice através da administração de hidrocortisona e fludrocortisona.<sup>13</sup> A hidrocortisona, na dose recomendada de 10-15 mg/m<sup>2</sup>, dividida em três administrações diárias, com a dose maior de manhã e a menor à noite, permite simular o ritmo circadiano do eixo corticotrófico.<sup>2,14</sup> A monitorização da dose eficaz é sobretudo clínica – melhoria do cansaço, astenia e falta de força. Durante situações de stresse, incluindo doenças intercorrentes, é indispensável aumentar a dose de glucocorticoides, dado o risco de crise adrenal.<sup>8,15</sup> A dose de fludrocortisona situa-se entre os 50-150 µg/dia, em 2 tomas e deve ser monitorizada pela vigilância da pressão arterial e da renina.<sup>16</sup>

Os objetivos deste trabalho passam pela descrição da apresentação inicial dos doentes com insuficiência suprarrenal primária, diagnóstico etiológico, terapêutica e respetiva evolução.

## Material e Métodos

Foi realizada a avaliação retrospectiva dos doentes com DA seguidos na consulta de endocrinologia entre 2010 e 2018. Todos os

doentes preenchem os critérios para diagnóstico de ISRP, ou seja, cortisol sérico abaixo do limite de referência e ACTH e renina ativa muito aumentados. A etiologia foi confirmada pela presença de anticorpos anti-21 hidroxilase séricos, sendo que também foi realizado o doseamento dos ácidos gordos de cadeia muito longa (AGCML) plasmáticos para diagnóstico diferencial com ALD-X.

Os dados apreciados incluíram idade ao diagnóstico, apresentação clínica e avaliação laboratorial iniciais, tratamento instituído, história pessoal ou familiar (parentes de primeiro grau) de doenças autoimunes. O seguimento destes doentes implicou o rastreio periódico de outras endocrinopatias autoimunes, com o doseamento dos auto-anticorpos anti-peroxidase (TPO), anti-tiroglobulina, anti-descarboxilase do ácido glutâmico e anti-ilhéus pancreáticos. Os anticorpos anti-transglutaminase foram usados no rastreio de doença celíaca.

## Resultados

Apenas 4 doentes tinham um diagnóstico confirmado de DA, sendo todos do sexo masculino, com idades entre os 12 e os 16 anos. A descrição das características dos doentes registados encontra-se resumida na [Tabela 1](#). A seguir é apresentada uma breve descrição da apresentação inicial dos doentes e da terapêutica e seguimento implementados.

### Doente 1

Doente do sexo masculino de 16 anos, sem antecedentes patológicos relevantes e com história familiar paterna de lupus discóide. Recorreu ao Serviço de Urgência (SU) por um quadro de mal-estar geral, náusea e vários episódios compatíveis com hipotensão ortostática e avidez crescente por alimentos ricos em sal com duas semanas de evolução. Não foi observada hiperpigmentação cutânea ou das mucosas e a pressão arterial sistólica era de 113 mmHg (percentil 35). A investigação complementar inicial revelou hiponatremia (128 mmol/L), caliemia normal (3,7 mmol/L), cortisol sérico <5 µg/dL e ACTH 2076 pg/mL, renina ativa significativamente aumentada (3087,4 pg/mL), confirmando-se a hipótese diagnóstica de ISRP. Após iniciar terapêutica de substituição com hidrocortisona e fludrocortisona observou-se melhoria clínica progressiva, incluindo resolução do cansaço que persistia há 8 meses mas que não tinha sido valorizado. A presença de anticorpos 21OH confirmou a etiologia autoimune da doença. A pesquisa de doenças autoimunes associadas revelou anticorpos TPO positivos, contudo permaneceu em eutiroidismo durante os 72 meses de seguimento.

### Doente 2

Adolescente do sexo masculino de 14 anos, previamente saudável e sem antecedentes familiares relevantes, foi observado no SU por astenia, anorexia e tonturas com 15 dias de evolução, tendo coincidido com um período de maior exigência física (acampamento de escuteiros). Referia ainda perda de 6% do peso corporal (2,5 kg) no mesmo intervalo. À admissão no SU encontrava-se hemodinamicamente estável (pressão arterial sistólica 112 mmHg,

percentil 50), emagrecido, mas sem hiperpigmentação da pele e mucosas. Destacava-se hiponatremia (118 mmol/L), com restante ionograma e função renal normais (potássio 5,1 mmol/L). Os doseamentos hormonais confirmaram o diagnóstico de ISRP: ACTH 1234 pg/mL, cortisol sérico 1,10 µg/dL e renina ativa 3120 µUI/mL. Os anticorpos 21OH revelaram-se positivos, confirmando a hipótese de DA. A semiologia reverteu após início do tratamento com glucocorticoides e mineralocorticoides. Durante os 107 meses de vigilância não foram identificadas outras doenças autoimunes concomitantes e a estatura final foi normal.

### Doente 3

Doente do sexo masculino, 12 anos de idade, com história de obesidade (peso > percentil 95) e sem antecedentes familiares re-

levantes, foi referenciado ao SU pelo seu médico assistente por anorexia, vômitos ocasionais com seis meses de evolução e agravamento progressivo. Reconhecia igualmente avidez crescente por alimentos ricos em sal e hiperpigmentação cutânea generalizada que se desenvolveu no mesmo intervalo, objetivada na avaliação inicial. A pressão arterial sistólica à admissão era de 99 mmHg (percentil 20). O estudo complementar revelou hiponatremia moderada (133 mmol/L), com caliemia (4,8 mmol/L) e glicemia normais. Todavia, a demonstração de ACTH significativamente aumentado (1250 pg/mL) e cortisol sérico indoseável (<0,4 µg/mL) estabeleceu o diagnóstico de ISRP. Do mesmo modo, os anticorpos 21OH comprovaram a etiologia. A reposição hormonal com hidrocortisona (16,9 mg/m<sup>2</sup>) e fludrocortisona permitiu a reversão da semiologia. Porém, manteve excesso ponderal, associado a insulinoresistência, pelo que iniciou terapêutica com metformina.

Tabela 1. Resumo das características dos doentes apresentados. \*

	Doente 1	Doente 2	Doente 3	Doente 4
<b>Sexo (M/F)</b>	M	M	M	M
<b>Idade diagnóstico (anos)</b>	16	14	12	16
<b>Idade atual (anos)</b>	22	23	18	17
<b>Sintomas (S/N)</b>				
Letargia, cansaço	S	S	S	S
Hipotensão arterial	S	S	N	N
Hiperpigmentação	N	N	S	S
Perda ponderal	N	S	N	N
Avidez por sal	S	S	S	N
Duração dos sintomas (meses)	8	0,5	6	12
<b>Avaliação laboratorial inicial</b>				
Natremia (mmol/L)	128	118	133	127
Caliemia (mmol/L)	3,7	5,1	4,8	4,7
Glicemia (mg/dL)	95	105	90	96
ACTH (pg/mL)	2076	1234	2080	1250
Cortisol (µg/mL)	1,7	1,1	0,4	1,1
Renina ativa (pg/mL)	3087,4	3120,0	3924,4	6016,0
Anticorpos anti-21 hidroxilase	POS	POS	POS	POS
<b>Terapêutica atual</b>				
Hidrocortisona (mg/m <sup>2</sup> /dia)	16	11,4	16,9	11,9
Fludrocortisona (µg/dia)	100	100	125	75
<b>Perfil metabólico</b>				
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,8	17,7	32,0	21,4
Colesterol total	164	130	205	ND
<b>Comorbilidades (S/N)</b>				
Tiroidite autoimune	S	N	N	N
<b>História familiar (S/N)</b>				
Lupus discoide	S	N	N	N
DM1	N	N	N	S
<b>Outros parâmetros</b>				
Estatura final (cm)	175,5	180,4	172,1	193,2
Tempo seguimento (meses)	72	107	76	3

\* Os sintomas e valores laboratoriais referem-se à apresentação inicial, enquanto a terapêutica, perfil metabólico e estatura referem-se à última avaliação registada. (M: masculino; F: feminino; S: sim; N: não; ND: elemento não disponível; POS: positivo; ACTH: hormona adrenocorticotrófica; PAC: concentração plasmática da aldosterona; IMC: índice de massa corporal; DM1: diabetes mellitus tipo 1). Valores de referência laboratorial: natremia 132-145 mmol/L; caliemia 3,5-5,1 mmol/L; glicemia 70-110 mg/dL; ACTH <46 pg/mL; cortisol >5 µg/dL; renina ativa <27,8 pg/mL; PAC 4-31 ng/dL.

#### Doente 4

Adolescente do sexo masculino de 16 anos, previamente saudável, com história familiar paterna de diabetes *mellitus* tipo 1. Apresentou-se no SU no contexto de cansaço com 12 meses de evolução, com agravamento nos 15 dias que antecederam a admissão hospitalar, em que se associou também mal-estar geral e mialgias de predomínio cervical e lombar. À observação destacava-se hiperpigmentação cutânea generalizada e a pressão arterial era de 107 mmHg (percentil 9). Analiticamente apresentava hiponatremia (127 mmol/L), sem outras alterações, nomeadamente da calíemia (4,7 mmol/L), função renal, leucograma ou proteína C reativa. A avaliação laboratorial confirmou o diagnóstico de insuficiência suprarrenal (ACTH >1250,00 pg/mL, cortisol 1,10 µg/dL, renina 6016,0 µUI/mL). Iniciou terapêutica com hidrocortisona, com melhoria clínica progressiva e normalização da natremia em 48 horas. Posteriormente introduziu-se substituição mineralocorticoide. A investigação etiológica mostrou a presença de anticorpos 21OH. O seguimento continuou em ambulatório, com monitorização clínica e ajuste das doses de hidrocortisona e fludrocortisona.

#### Discussão

A DA é rara em idade pediátrica e existem poucas séries publicadas sobre a doença neste grupo populacional. Gómez e colaboradores apresentaram uma série semelhante à descrita, em que descreveram a apresentação clínica e o diagnóstico de cinco rapazes com DA.<sup>9</sup> Não obstante ser reconhecida a maior prevalência da DA no sexo feminino, ambas as séries relatam apenas doentes do sexo masculino. A semiologia mais frequente incluiu astenia, hiperpigmentação cutânea, avidez por sal e hiponatremia e o intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico variou entre um e 12 meses.<sup>9</sup> O diagnóstico foi confirmado pelo doseamento de ACTH e cortisol sérico, com prova de estimulação com cosintropina em dois doentes.<sup>9</sup> Noutra série realizada num hospital Americano foram identificados 77 doentes com ISRP, dos quais 23 com DA, incluindo cinco com síndrome poliglandular autoimune.<sup>10</sup> Neste estudo, a idade média no diagnóstico foi 14,3 anos para a DA isolada, tendo ocorrido mais precocemente na síndrome poliglandular autoimune (13,2 anos) no contexto de seguimento prévio por doença endócrina (tiroidite crónica).<sup>10</sup> O sexo feminino foi o mais afetado (13:5).<sup>10</sup> Os sinais mais frequentes foram a hiperpigmentação cutânea, hipotensão ortostática e hiponatremia, sendo que os anticorpos 21OH foram detetados em todos os doentes.<sup>10</sup>

Os sintomas relacionados com a ISRP não são específicos, contribuindo para o atraso na confirmação do diagnóstico.<sup>11</sup> Efetivamente, na nossa série, em três dos doentes descritos decorreram pelo menos seis meses entre o início dos sintomas e a confirmação do diagnóstico. O diagnóstico mais precoce do doente 2 decorreu provavelmente da ISRP aguda em relação com o stresse físico a que esteve sujeito neste período.<sup>17</sup> Na verdade, outras séries reconhecem o problema do atraso no diagnóstico da ISRP e o risco inerente de crise adrenal, que pode constituir o momento do diagnóstico inaugural.<sup>18</sup> Nos quatro doentes apresentados, o cansaço e a letargia foram os sintomas mais comuns, ainda que só valorizados retrospectivamente, seguido pela hipotensão arterial e hiperpigmentação cutânea. A avidez por sal também foi frequentemente descrita e decorre do hipoaldosteronismo e consequente hiponatremia, que todos os doentes desta série apresentavam ao diagnóstico.

Perante uma elevada suspeição clínica, o diagnóstico laboratorial foi estabelecido com o doseamento da ACTH e cortisol séricos

basais. Quando o cortisol sérico é <5 µg/dL em combinação com ACTH >3 vezes o limite superior do intervalo de referência, como descrito em todos os pacientes desta série, o diagnóstico é provável<sup>19</sup> e pode dispensar o teste de estimulação com cosintropina. Na ISRP, o hipoaldosteronismo traduz-se numa baixa concentração de aldosterona plasmática e aumento compensatório da atividade da renina plasmática,<sup>20</sup> que foi confirmada nos doentes estudados.

A presença de anticorpos 21OH foi indispensável para a confirmação do diagnóstico de DA.<sup>21</sup> Adicionalmente, dois doentes tinham avaliação dos AGCML, visto que o diagnóstico diferencial com ALD-X, mesmo na ausência de sinais neurológicos, impõe-se em doentes do sexo masculino com ISRP inaugural.<sup>3</sup>

Neste trabalho, todos os doentes cumpriam três administrações diárias de hidrocortisona, que permite uma melhor reprodução da secreção fisiológica de cortisol. A dose variou entre 11 e 17 mg/m<sup>2</sup>. A monitorização da terapêutica com glucocorticoides é essencialmente clínica e visa reduzir os riscos inerentes à sobre ou sub-suplementação.<sup>16</sup> Assim, a diminuição da velocidade de crescimento e a presença de outros sinais de síndrome de Cushing sugerem sobreterapêutica, enquanto má progressão ponderal, fadiga, anorexia e hiperpigmentação podem refletir subtratamento.<sup>2</sup> O doseamento e a monitorização da ACTH plasmática não deve ser utilizada na avaliação e ajuste da terapêutica, uma vez que, numa tentativa de normalização da mesma, pode conduzir à sobre-suplementação e aos riscos inerentes descritos acima.<sup>13</sup>

Neste estudo apenas um doente apresentava obesidade (IMC 32,04 kg/m<sup>2</sup>), hiperlipidemia (colesterol total 205 mg/dL e colesterol LDL 151 mg/dL) e insulinoresistência, em relação com estilo de vida sedentário, sob terapêutica com metformina e acompanhamento em nutricionista.

A vigilância da pressão arterial e da renina plasmática permite monitorizar a terapêutica com fludrocortisona,<sup>16</sup> sendo que nesta avaliação a dose variou entre 75 e 125 µg/dia.

Durante situações de stresse, incluindo doenças intercorrentes, é indispensável aumentar a dose de glucocorticoides, dado o risco de crise adrenal.<sup>8,15</sup> Eyal e colaboradores apresentaram uma série de 120 crianças com ISR, onde identificaram as formas primárias e autoimunes (DA) da doença como fatores de risco para crise adrenal.<sup>22</sup> Todavia, na nossa série não foi registado nenhum internamento por crise adrenal. Não obstante, todos os doentes receberam informação escrita e instruções sobre ajuste de doses em doenças intercorrentes agudas (50 a 100 mg/m<sup>2</sup>/dia), assim como um cartão de identificação com a descrição da atuação em situação de emergência.

Tal como descrito anteriormente, a associação entre a DA e outras endocrinopatias autoimunes é frequente<sup>23</sup> e, neste trabalho, até à última avaliação, apenas um doente apresentava tiroidite autoimune. Foi ainda descrita a presença de doenças autoimunes em familiares de primeiro grau: lúpus discoide no pai do doente 1 e DM1 no pai do doente 4.

#### Conclusão

A DA é uma causa rara de ISRP em idade pediátrica e as séries de centros isolados incluem pequeno número de doentes, como é o caso deste estudo.

Os sintomas inespecíficos da doença atrasam o diagnóstico e o início da terapêutica, que é vital na crise adrenal. Por outro lado, a preferência por glucocorticoides de curta duração de ação em doses ajustadas à superfície corporal pode reduzir as complicações decorrentes da síndrome de Cushing iatrogénica.



## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsinquia da Associação Médica Mundial.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship

**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

- Kirkgoz T, Guran T. Primary adrenal insufficiency in children: diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32:397-424. doi: 10.1016/j.beem.2018.05.010.
- Webb EA, Krone N. Current and novel approaches to children and young people with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29:449-68. doi: 10.1016/j.beem.2015.04.002.
- Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:51. doi: 10.1186/1750-1172-7-51.
- Perry R, Kecha O, Paquette J, Huot C, Vliet GV, Deal C. Primary adrenal insufficiency in children: twenty years experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3243-50.
- Winqvist O, Karlsson FA, Kämpe O. 21-Hydroxylase, a major autoantigen in idiopathic Addison's disease. *Lancet.* 1992;339:1559-62.
- Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev.* 2002;23:327-64.
- Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmun Rev.* 2014;13:85-9. doi: 10.1016/j.autrev.2013.07.006.
- Chabre O, Goichot B, Zenaty D, Bertherat J. Group 1. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: Prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality. *Ann Endocrinol.* 2017;78:490-4. doi: 10.1016/j.ando.2017.10.010.
- Gómez R, Jiménez O, Arnao R, Martín R. Enfermedad de Addison. Formas de presentación en pediatría. *An Pediatr.* 2013;78:405-8.
- Hsieh S, White PC. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:925-8. doi: 10.1210/jc.2011-0015.
- Chanson P, Guignat L, Goichot B, Chabre O, Boustani DS, Reynaud R, et al. Group 2: Adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis. *Ann Endocrinol.* 2017;78:495-511. doi: 10.1016/j.ando.2017.10.005.
- Park J, Didi M, Blair J. The diagnosis and treatment of adrenal insufficiency during childhood and adolescence. *Arch Dis Child.* 2016;101:860-5. doi: 10.1136/archdischild-2015-308799.
- Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:364-89. doi: 10.1210/jc.2015-1710.
- Castinetti F, Guignat L, Bouvattier C, Samara-Boustani D, Reznik Y. Group 4: Replacement therapy for adrenal insufficiency. *Ann Endocrinol.* 2017;78:525-34. doi: 10.1016/j.ando.2017.10.007.
- Cortet C, Barat P, Zenaty D, Guignat L, Chanson P. Group 5: Acute adrenal insufficiency in adults and pediatric patients. *Ann Endocrinol.* 2017;78:535-43. doi: 10.1016/j.ando.2017.10.008.
- Guignat L, Proust-Lemoine E, Reznik Y, Zenaty D. Group 6. Modalities and frequency of monitoring of patients with adrenal insufficiency. Patient education. *Ann Endocrinol.* 2017;78:544-58. doi: 10.1016/j.ando.2017.10.009.
- Rushworth RL, Torpy DJ, Stratakis CA, Falhammar H. adrenal crises in children: perspectives and research directions. *Horm Res Paediatr.* 2018;89:341-51. doi: 10.1159/000481660.
- Grant DB, Barnes ND, Moncrieff MW, Savage MO. Clinical presentation, growth, and pubertal development in Addison's disease. *Arch Dis Child.* 1985;60:925-8.
- Hägg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol.* 1987;26:221-6.
- Quinkler M, Oelkers W, Remde H, Allolio B. Mineralocorticoid substitution and monitoring in primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29:17-24. doi: 10.1016/j.beem.2014.08.008.
- Proust-Lemoine E, Reynaud R, Delemer B, Tabarin A, Samara-Boustani D. Group 3: Strategies for identifying the cause of adrenal insufficiency: diagnostic algorithms. *Ann Endocrinol.* 2017;78:512-24. doi: 10.1016/j.ando.2017.10.006.
- Eyal O, Levin Y, Oren A, Zung A, Rachmiel M, Landau Z, et al. Adrenal crises in children with adrenal insufficiency: epidemiology and risk factors. *Eur J Pediatr.* 2019;178:731-8. doi: 10.1007/s00431-019-03348-1.
- Kasperlik-Zaluska AA, Migdalska B, Czarnocka B, Drac-Kaniewska J, Niegowska E, Czech W. Association of Addison's disease with autoimmune disorders—a long-term observation of 180 patients. *Postgrad Med J.* 1991;67:984-7.