

Olgu Sunumu

Otoimmün Poliendokrinopati-Kandidiazis-Ektodermal Distrofi (APECED) Sendrom'lu İki Kız Kardeş

İhsan ESEN¹, Aslıhan KARA², Serdar CEYLANER³

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

³İntergen Genetik Merkezi, Ankara, Türkiye

ÖZET

Otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal distrofi (APECED) sendromu birden fazla organın etkilendiği, otoimmün regülatuar (AIRE) gen mutasyonlarının neden olduğu otozomal resesif bir hastalıktır. Klasik olarak kronik mukokutanöz kandidiyazis, primer hipoparatiroidizm ve otoimmün adrenal yetmezlikten oluşan üç başlıca bileşeninden ikisinin varlığı ile tanımlanır. Türkiye'den kısıtlı sayıda APECED sendromlu olgu bildirilmiş olup bunların çoğunluğu klinik veriler ile tanı almışlardır. Bu yazıda, indeks olguda moleküler genetik çalışma ile kanıtlanmış ve klinik bulguları ile APECED sendromu tanısı almış olan iki kız kardeş sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: APECED sendromu, otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal distrofi sendromu, çocuk

ABSTRACT

Two Sisters With Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy (APECED) Syndrome

Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) syndrome is a rare autosomal recessive disorder characterized by autoimmune multiorgan attack. The disease is caused by mutations in the autoimmune regulator (AIRE) gene. The classic triad is composed by mucocutaneous candidiasis, primary hypoparathyroidism and autoimmune adrenal failure. The clinical diagnosis is based on the presence of at least two of the three major components of the disease. Very few patients with APECED syndrome were reported from Turkey and the diagnosis based on clinical findings by most of them. In this paper we presented two sisters with APECED syndrome who were diagnosed through clinical findings where the diagnosis was proved by molecular genetic testing in index case.

Key Words: APECED syndrome, autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome, child

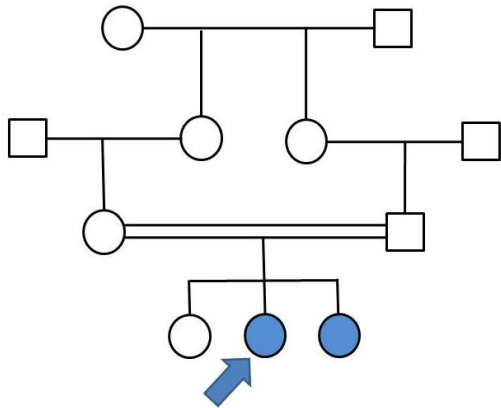
Otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal distrofi (APECED) sendromu birden fazla organın etkilendiği otoimmün özellikte otozomal resesif bir hastalıktır (1). Otoimmün regülatuar (AIRE) gen mutasyonları immün tolerans için gerekli olan AIRE proteininde bozukluğa neden olarak hastalığa yol açmaktadır (2, 3). Bu klinik antite ayrıca otoimmün poliendokrinopati sendromu tip 1 (APS-1), MEDAC ("Multiple endocrine deficiency, autoimmune candidiasis syndrome"), Juvenil otoimmün poliendokrinopati veya Whitaker sendromu (OMIM 240300) olarak da bilinmektedir (4). Bu sendrom oldukça nadir olarak gözlenmekte olup dünya genelinde yaklaşık 500 APECED sendromlu hasta bildirilmiştir (4). Bununla birlikte bazı toplumlarda özgün AIRE gen mutasyonları ve ilişkili olarak APECED sendromlu hasta sıklığı oldukça yüksek olarak görülmektedir. Örneğin İranlı Yahudi toplu-

munda (1:9000), Sardinya Adasında (1:14.400), Finlandiya'da (1:25.000) oldukça sık gözlenmektedir (5-7). Ülkemize ait APECED sendromu sıklığına dair veri bulunmamaktadır. Otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal distrofi sendromu klasik olarak kronik mukokutanöz kandidiyazis, primer hipoparatiroidizm ve otoimmün adrenal yetmezlikten oluşan üç başlıca bileşeninden ikisinin varlığı ile tanımlanır (1). Akrabalarında tanımlanmış APECED sendromu varlığında tek bir klinik bileşenin varlığı tanı için yeterli kabul edilir. Moleküler genetik çalışmalar izole klinik bulguları olan hastalarda veya aile öyküsü olup henüz klinik bulgu geliştirmemiş hastaların tanısında kullanılabilir. Türkiye'den kısıtlı sayıda APECED sendromlu olgu bildirilmiş olup bunların çoğunluğu klinik veriler ile tanı almışlardır (8-15). Çok az sayıda hastada moleküler genetik analizi yapılmış olduğundan ülkemizdeki

APECED sendromlu hastalarda *AIRE* gen mutasyonlarının çeşitliliği bilinmemektedir. Bu yazıda moleküler genetik çalışması ve klinik bulguları ile tanı almış APECED sendromlu iki kız kardeş sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yaklaşık olarak dört yıldır idiyopatik hipoparatiroidi tanısı ile hastanemizde takip edilmekte olan 8 yaşında kız hasta kusma, halsizlik yakınmaları ile değerlendirildi. Hasta dört yaşında hipokalsemiye bağlı afebril konvülsiyon sonrası hipoparatiroidi tanısı almış ve medikal tedavi ile belirtisiz olarak izlenmekte idi. Hastanın Elazığ ili Maden ilçesinde aralarında birinci kuşak kuzen evliliği olan sağlıklı anne babanın 3 çocuğundan ikinci çocuk olduğu (Şekil 1) ve iki sağlıklı kız kardeşi ile yaşadıkları öğrenildi. Fizik muayenesinde patolojik bir özellik saptanmadı. Vital bulguları yaşına göre normal sınırlarda ve ağırlığı 18,5 kg (-2,11 SDS), boyu 121,0 cm (-1,07 SDS), vücut kitle indeksi 12,6 kg/m² (-2,43 SDS) idi. Yapılan tetkiklerinde hiponatremisi saptanması üzerine olası bir otoimmün poliglandüler sendrom düşünülerek adrenal yetmezlik açısından tetkikleri yapıldı (Tablo 1).



Şekil 1. Hastanın soyağacı (Ok indeks olguyu, içi dolu simgeler hasta bireyleri gösteriyor).

Tablo 1. Birinci hastanın laboratuvar test sonuçları

Test	Sonuç	Birim	Normal değer
Sodyum	120	mmol/L	133-145
Potasyum	4.7	mmol/L	3.5-5.0
ACTH	>1250	pg/ml	0-46
Kortizol	5.6	µg/dl	6-24
Aldosteron	18.5	pg/ml	20-120
PRA	65	ng/ml/st	<7.5

PRA; Plazma renin aktivitesi

Mevcut bulgular ile hastaya APECED sendromu tanısı konuldu. Mevcut almakta olduğu ağızdan kalsitriol ve kalsiyum tedavisine ağızdan hidrokortizon ve fludrokortizon tedavileri eklendi. Eşzamanlı olarak hastamızın 4 yaş 6 aylık kız kardeşinin yaklaşık bir haftadır fark edilmiş olan ellerde kasılma yakınması olması nedeni ile değerlendirildi. Vital bulguları yaşına

göre normal sınırlarda ve ağırlığı 16,0 kg (-0,59 SDS), boyu 101,2 cm (-1,03 SDS), vücut kitle indeksi 15,6 kg/m² (0,14 SDS) idi. Fizik muayenesinde Chvostek bulgusu pozitif olan hastanın geri kalan muayenesinde bir özellik saptanmadı. Yapılan tetkikleri sonucunda hipoparatiroidi tanısı aldı (Tablo 2). Hasta ağızdan kalsitriol ve kalsiyum tedavisi başlanılan hasta periyodik olarak adrenal yetmezlik gelişimi açısından takip edilmektedir.

Tablo 2. İkinci hastanın laboratuvar test sonuçları

Test	Sonuç	Birim	Normal değer
Kalsiyum	4.9	mg/dl	8.5-10.8
Fosfor	9.2	mg/dl	2.6-4.5
ALP	212	U/L	30-120
PTH	<3	pg/ml	20-75
Vitamin D	14.7	µg/L	20-80
ACTH	<5	pg/ml	0-46
Kortizol	18.2	µg/dl	6-24
Sodyum	138	mmol/L	133-145
Potasyum	4.1	mmol/L	3.5-5.0

İki hastamızın da özgeçmişinde dikkat çekici mukokutanöz kandidiyazis öyküsü ve fizik muayenelerinde mukokutanöz kandidiyazis bulgusu yoktu. Birinci hastamızdan yapılan *AIRE* gen analizinde 2. ekzon'da daha önce APECED sendromu ile ilişkili olduğu gösterilmiş olan homozigot p.W78R (c.232T>C) mutasyonu saptandı.

TARTIŞMA

Bu yazıda APECED sendromunun başlıca klinik bulgularından mukokutanöz kandidiyazisi olmayan iki hasta sunulmuştur. Birçok APECED sendromlu olguda başlıca klinik bulgular tipik kronolojik sıra ile ortaya çıkarlar. İlk önce kandidiyazis, genellikle 5 yaşından önce gözlenir, sonrasında 10 yaşından önce hipoparatiroidizm ve son olarak da adrenal yetmezlik 15 yaşından önce ortaya çıkar (1). Bizim hastalarımızda gözlemediğimiz klinik bulguların kronolojik gelişimi kronik mukokutanöz kandidiyazis gelişimi olmaması dışında benzer idi. Otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal distrofi sendromlu hastalarda gözlenen organa özgü otoimmün bozukluklar heterojen ve farklı kombinasyonlarda olabilmektedir (15). Bununla birlikte *Candida albicans*'ın neden olduğu kronik yüzeysel infeksiyonlar APECED sendromunun en yaygın klinik özelliğidir ve neredeyse hastaların hepsinde gözlenir (1, 4). Bu durumun önemli bir istisnası bulunmaktadır. İranlı Yahudilerde kronik mukokutanöz kandidiyazis nadir olarak bildirilmiştir (5, 7, 16, 17).

APECED sendromuna yol açan moleküler genetik anormalliklerin olduğu *AIRE* geni eş zamanlı olarak 1997 yılında iki farklı grup tarafından tanımlanmış ve klonlanmıştır (2, 3). *AIRE* geni 21. kromozomun uzun kolunda (21q22.3) yer almaktadır. Lenf nodları, dalak, fetal karaciğer ve periferik kan hücrelerinin yanı sıra

özellikle timusta büyük oranda eksprese olmaktadır. Timusta T hücre toleransının indüklenmesinde AIRE protein önemli bir rol oynamaktadır. AIRE proteininin olmaması kendi dokularına karşı toleransı olmayan T hücrelerinin periferde kaçması ve birçok organa saldırıları ile sonuçlanır (4). *Candida* infeksiyonlarına karşı korunmanın da T hücre aracılıklı olduğu düşünülmektedir. Yakın zamanda APECED sendromlu hastalarda Th17-ilişkili sitokinlere (IL-17A, IL-17F ve IL-22) karşı antikorların olduğu ve *Candida albicans* antijenlerine karşı bozulmuş IL-17F ve IL-22 yanıtının olduğu bildirilmiştir (18, 19). Bu bulgular hastalarda sıklıkla gözlenen kronik mukokutanöz kandidiyazis gelişimini açıklamaktadır. Bununla birlikte bazı hastalarda ve özellikle İranlı Yahudi toplumunda kronik mukokutanöz kandidiyazis gelişiminin neden nadir olduğu bilinmemektedir. Hastalarda da sistemik *Candida* infeksiyonların görülmemesi *Candidalara* karşı B hücre yanıtının normal olduğunu düşündürmektedir (4).

Literatürde APECED sendromu ile ilişkili olan 80'den fazla AIRE gen mutasyonu bildirmiştir. Fin, İranlı Yahudi ve Sardinya toplumunda belirli mutasyonlar ile ilişkili artmış APECED sendromu prevalansı görülmektedir (5-7). Ülkemizden bildirilmiş az sayıdaki APECED sendromlu hastalara genellikle klinik veriler ile tanı konulmuştur ve kısıtlı sayıda hastanın genetik tanısı ortaya konmuştur (8-15). Bizim hastamızda saptadığımız W78R mutasyonunun APECED sendromu ile olan ilişkisi ilk olarak 2001 yılında Çek kökenli bir hastada bildirilmiştir (20). Bu hastanın APECED sendromunun üç başlıca klinik

bulgusundan olan kronik mukokutanöz kandidiyazis öyküsü olmaması APECED sendromunda genotip-fenotip korelasyonu için ilk örneği oluşturabileceğini düşündürmüştür. İlginç bir şekilde mukokutanöz kandidiyazis'in nadir olarak bildirildiği İran Yahudi'si hastaların AIRE geninin aynı bölgesinde (AIRE genindeki ilk 100 amino asidin olduğu HSR domain) Y85C mutasyonu bulunmaktadır (5). Bu durum genotip-fenotip korelasyonunu desteklemiştir. Bununla birlikte daha sonra bildirilmiş hastalar değerlendirildiğinde W78R mutasyonu için ön görülen genotip-fenotip ilişkisi kanıtlanamamıştır (15, 21-23). İtalya'nın güneyinde bulunan Apulia bölgesinde AIRE geni W78R mutasyonu açısından "founder effect" gözlenmektedir (21). Apulia bölgesinden bildirilen W78R mutasyonu taşıyan hastalarda genellikle mukokutanöz kandidiyazis öyküsü bildirilmiştir (15, 21-23). Mevcut bulgular ışığında APECED sendromunda güçlü bir genotip-fenotip ilişkisi bulunmamaktadır.

Sonuç olarak bu olgu sunumu ile APECED sendromlu hastalarda kliniğin değişken olabileceği ve hastaların izleminde ciddi sonuçları olabilecek adrenal yetmezlik gelişimi açısından takip edilmesi gerektiği hatırlatılmak istenmiştir. Ek olarak nadir bir klinik antite olan bu sendrom için Türkiye toplumuna ait genetik veri sağlanması amaçlanmıştır.

Teşekkür

Hastamızdan mutasyon analizi yapılabilmesi konusunda yardımlarından dolayı Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'ndan Dr. Fatih Gürbüz'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Owen CJ, Cheetham TD, Pearce SHS. Polyglandular Syndromes. In: Brook CGD, Clayton PE, Brown RS, editors. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology 6th ed. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2009: 327-42.
- Nagamine K, Peterson P, Scott HS, et al. Positional cloning of the APECED gene. Nat Genet 1997; 17: 393-8.
- Finnish-German AC. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. Nat Genet 1997; 17: 399-403.
- Weiler FG, Dias-da-Silva MR, Lazaretti-Castro M. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: case report and review of literature. Arq Bras Endocrinol Metabol 2012; 56: 54-66.
- Zlotogora J, Shapiro MS. Polyglandular autoimmune syndrome type I among Iranian Jews. J Med Genet 1992; 29: 824-6.
- Rosatelli MC, Meloni A, Meloni A, et al. A common mutation in Sardinian autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients. Hum Genet 1998; 103: 428-34.
- Ahonen P, Myllarniemi S, Sipila I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. N Engl J Med 1990; 322: 1829-36.
- Darcan Ş, Gökşen D, Çoker M, Mavi E. Otoimmün poliglandüler sendromlu olguların değerlendirilmesi. II Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi Özet Kitabı 1997: 43.
- Ergüven M, Babaoğlu K, Katıöz Y, et al. Çocukluk Döneminde Otoimmün Poliglandüler Sendrom Olguları (Tip I ve Tip III formu). Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2000; 11: 1-2.
- Yüksel B, Gökay N. Tip I Poliglandüler Sendrom Olgusu. Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi 2000; 9: 106-8.
- Bayraktaroğlu T, Boztepe H, Yarman S, Tanakol R, Alagöl F. Geç Ortaya Çıkan Tip I Otoimmün Poliglandüler Yetersizlik Sendromlu Bir Olgusu. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 2007; 27: 778-82.
- Gökçalp D, Arıkan Ş, Bahçeci M, Tuzcu AK, Kaplan MA. Hipokalsemi ile Başvuran Otoimmün Poliglandüler Sendrom (OPS) Tip I Olgusu. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Dergisi 2008; 3: 26-8.
- Boyraz M, Dönmez A. Çocukluk Çağında Hiperkalsemi Bulgusuyla Başvuran Tip I Otoimmün Poliglandüler Sendromlu Bir Olgusu. Yeni Tıp Dergisi 2013; 30: 260-2.
- Cayir A, Engin RI, Turan MI, Pala E. Psoriasis vulgaris and autoimmune polyendocrine syndrome type I: a case report. J Pediatr Endocrinol Metab 2014; 27: 791-3.

15. Mazza C, Buzi F, Ortolani F, et al. Clinical heterogeneity and diagnostic delay of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome. *Clin Immunol* 2011; 139: 6-11.
16. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2843-50.
17. Vogel A, Strassburg CP, Obermayer-Straub P, Brabant G, Manns MP. The genetic background of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy and its autoimmune disease components. *J Mol Med (Berl)* 2002; 80: 201-11.
18. Kisand K, Boe Wolff AS, Podkrajsek KT, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J Exp Med* 2010; 207: 299-308.
19. Puel A, Doffinger R, Natividad A, et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Exp Med* 2010; 207: 291-7.
20. Cihakova D, Trebusak K, Heino M, et al. Novel *AIRE* mutations and P450 cytochrome autoantibodies in Central and Eastern European patients with APECED. *Hum Mutat* 2001; 18: 225-32.
21. Meloni A, Perniola R, Faa V, Corvaglia E, Cao A, Rosatelli MC. Delineation of the molecular defects in the *AIRE* gene in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients from Southern Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 841-6.
22. Cervato S, Mariniello B, Lazzarotto F, et al. Evaluation of the autoimmune regulator (*AIRE*) gene mutations in a cohort of Italian patients with autoimmune-polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy (APECED) and in their relatives. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 421-8.
23. Capalbo D, Mazza C, Giordano R, et al. Molecular background and genotype-phenotype correlation in autoimmune-polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy patients from Campania and in their relatives. *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 169-73.