

Hipoplazija sklenine kot znak avtoimunske poliendokrinopatije-kandidiaze-ektodermalne distrofije – prikaz kliničnega primera

Dental enamel hypoplasia as a presenting sign of autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis-ectodermal dystrophy - a case report

Lea Regoršek Vrabc, Tina Leban,
Katarina Trebušak Podkrajšek, Nataša
Bratina, Sara Bertok, Alenka Pavlič,
Magdalena Avbelj Stefanija

Izvleček

Avtoimunska poliendokrinopatija s kandidiazo in ektodermalno distrofijo (APECED) je redka monogenska bolezen, ki jo povzročajo prirojene patološke genetske spremembe v genu *AIRE*. Gen *AIRE* kodira beljakovino avtoimunski regulator, ki je vpletena v vzpostavitev imunske tolerance na lastne antigene.

Osebe s sindromom APECED lahko razvijejo pestro klinično sliko z avtoimunsko prizadetostjo različnih tkiv, ektodermalno distrofijo in specifičnimi motnjami imunosti, povezanimi s prisotnostjo avtoprotiteles proti interferonom in interleukinom. Za diagnosticiranje bolezni je potrebno izpolnjevanje dveh od treh glavnih meril – kronična okužba s kandido, hipoparatiroidizem in Addisonova bolezen. V prispevku predstavljamo bolnico s tem redkim sindromom, pri kateri se je bolezen izrazila najprej s kronično glivično okužbo nohtov, nato pa z značilno prizadetostjo stalnih zob v smislu hipoplazije sklenine. Na osnovi ektodermalnih znakov smo postavili sum na sindrom APECED, kmalu po potrditvi diagnoze pa smo še pred kliničnimi znaki ugotovili tudi Addisonovo bolezen. Z zgodnjim diagnosticiranjem in zdravljenjem smo lahko preprečili klinično izraženo addisonsko krizo.

Ključne besede: avtoimunska poliendokrinopatija-kandidiaza-ektodermalna distrofija (APECED), avtoimunska, mukokutana kandidiaza, hipoparatiroidizem, Addisonova bolezen, hipoplazija sklenine.

Abstract

Autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy (APECED) is a rare monogenic disorder caused by pathological genetic alterations in the *AIRE* gene, which encodes a protein autoimmune regulator, which is implicated in the regulation of immune tolerance to autoantigens.

Individuals with the APECED syndrome can develop a diverse clinical picture characterised by organ-specific autoimmune manifestations, ectodermal dystrophy and specific immune defects associated with the development of autoantibodies against interferons and interleukins. The diagnosis of APECED should be considered if two out of three main criteria are present: chronic mucocutaneous candidiasis, hypoparathyroidism and Addison disease. In the article, the case of a patient with this rare syndrome who presented initially with candidal infection of the nails and then with typical manifestations of enamel hypoplasia of the permanent teeth, is described. On the basis of the ectodermal presentation, the clinical suspicion of the APECED syndrome was made, even before the clinical signs of Addison's disease appeared. Early diagnosis and treatment prevented the development of an Addisonian crisis.

Key words: Autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy (APECED), autoimmune, mucocutaneous candidiasis, hypoparathyroidism, Addison's disease, enamel hypoplasia.



SLIKA 1. MENJALNO ZOBOVJE PRI 5 LET IN 8 MESECEV STARI DEKLICI Z ZABARVANIMI IN HIPOPLASTIČNIMI IZRAŠČAJOČIMI SEKALCI.

FIGURE 1. DECIDUOUS TEETH OF A 5-YEAR-8-MONTH-OLD GIRL WITH DISCOLOURED AND HYPOPLASTIC PERMANENT INCISORS.

Uvod

Avtoimunska poliendokrinopatija-kandidiaza-ektodermalna distrofija (APECED) je redek, monogenetski, avtosomno recisivno deden sindrom, ki ga poznamo tudi kot avtoimunski poliglandularni sindrom tipa 1 (APS 1) (angl. *multiple endocrine deficiency autoimmune candidiasis syndrome*, MEDAC) ali Whitakerov sindrom (1–4). Vzrok bolezni so bialelne patološke spremembe v genu *AIRE*, ki leži na kromosomu 21q22.3 (5,6) in jih lahko potrdimo z genetsko preiskavo (1–7). V Sloveniji je pojavnost 1/43.000 otrok (7).

Beljakovina – avtoimunski regulator, ki se prevede in prepiše iz gena *AIRE*, deluje kot transkripcijski faktor in je odgovorna za imunsko toleranco na lastne antigene v priželjcu in tudi drugih limfnih tkivih (monocitih, dendritičnih celicah in bezgavkah) (8,9). Sodeluje pri predstavitvi lastnih antigenov limfocitom T, ki še dozorevajo. Po prepoznavi limfocitov T z lastnimi antigeni so ti nato odstranjeni, kar imenujemo negativna selekci-

ja. V primeru okvare avtoimunskega regulatorja je motena predstavitev določenih tkivnospecifičnih beljakovin v priželjcu, zato ne pride do prepoznavne in uničenja avtoreaktivnih limfocitov T, kar vodi v številne avtoimunske bolezni (6, 10–12). Do zdaj so odkrili več tkivnospecifičnih avtoprotiteles, ki privedejo do avtoimunskega vnetja endokrinih in drugih organov ali so njegov znak. Tako so dokazali protitelesa proti encimom družine citokrom p450, ki so vpletena v procese steroidogeneze, protitelesa proti kalcijevim receptorjem v obščitnicah, protitelesa proti inzulinu, protitelesa proti ščitnični peroksidazi in tiroglobulinu, protitelesa proti intrinzičnemu faktorju in parietalnim celicam v želodcu ter protitelesa proti tirozinski hidroksilazi v lasnih mešičkih (5,6,10–11,13–14). Za sindrom APECED so značilna tudi avtoimunska protitelesa proti interferonom in interleukinom, ki nevtralizirajo njihovo delovanje. Protitelesa proti interferonom IFN- α in IFN- ω so patogenomična za sindrom APECED in bi jih lahko uporabljali pri diagnosticira-

nju, saj so prisotna pri bolnikih z APECED že pred kliničnimi znaki (15–17). Protitelesa proti interleukinom IL-17F, IL-17A in IL-22 so vpletena v zmanjšan imunski odziv na kandido in so patofiziološko vpletena v kronične glivične okužbe pri bolnikih s sindromom APECED (13,14,18–21).

Prav slednja je pomembna za diagnozo bolezni, ki temelji na prisotnosti dveh od treh glavnih kliničnih znakov: (1) kronični mukokutani okužbi s kandido, ki se pri večini pojavi do 5. leta starosti, (2) hipoparatiroidizmu in (3) Addisonovi bolezni, ki se izrazita nekje do 5. desetletja življenja. Ob treh glavnih kliničnih zapletih lahko sindrom spremljajo še različni znaki ektodermalne distrofije in številne druge avtoimunske bolezni endokrinih in drugih organov, kot so avtoimunski hepatitis, sladkorna bolezen, hipotiroidizem, perniciozna anemija, kronični atrofični gastritis, hipergonadotropni hipogonadizem, tubolointersticijski nefritis, avtoimunski bronhiolitis in bronhiektazije, limfocitni hipofizitis in slabše delovanje hipofize, ki se kaže



SLIKA 2. NA ORTOPANTOGRAMSKEM RENTGENSKEM POSNETKU VIDIMO NEUSTREZNO RAZVITO SKLENINO STALNIH SEKALCEV, PODOČNIKOV IN PRVIH STALNIH KOČNIKOV.

FIGURE 2. ORTHOPANTOMOGRAM SHOWING INAPPROPRIATE DEVELOPMENT OF THE ENAMEL OF THE PERMANENT INCISORS, CANINES AND MOLARS.

s pomanjkanjem hormonov hipofize (npr. ravnega hormona, centralnega diabetesa insipidusa) (1–4,18).

Med znaki ektodermalne distrofije so pogosti hipoplazija sklenine, vitiligo, keratitis, alopecija, nohtna distrofija in kalcinoza timpanalne membrane. Med temi so vitiligo, keratitis in alopecija avtoimunskega izvora (5,31), avtoimunska povzročena bi lahko bila tudi hipoplazija sklenine (22), medtem ko je prizadetost nohtov posledica onihomikoze (23).

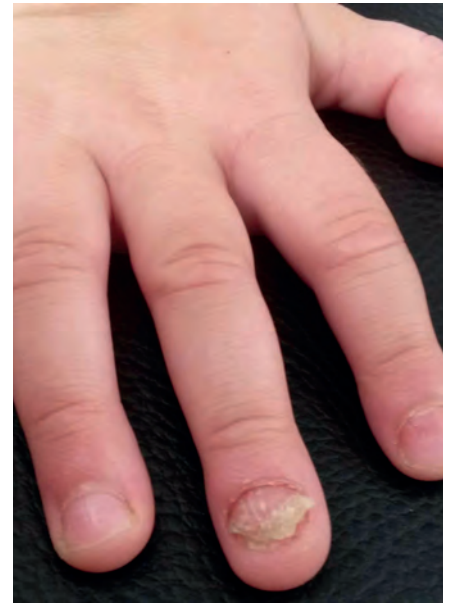
Za sindrom sta značilna izrazito variabilna klinična slika in nepredvidljiv potek (1–3,24). V prispevku opisujemo klinični primer deklice, pri kateri smo sum na sindrom APECED postavili na osnovi kronične kandidiaze nohtov in hipoplastične sklenine izraščajočih stalnih zob.

Klinični primer

Zobozdravnik je na Pediatrično kliniko napotil 6-letno deklico. Deklica je prvi otrok od dveh v družini, v kateri ni

podatka o morebitni konsangvinosti. Starši so tudi zanikali avtoimunske bolezni v družini. Pri deklici so se zdravstvene težave pojavile v starosti dve leti in se pokazale s spremembami na nohtih prstov rok in nog. Nohti so bili sprva zadebeljeni, rumenkasti in nepravilnih oblik ter so kasneje pričeli odpadati. Z nativno mikološko kulturo nohtov smo potrdili glivično okužbo z glivama *Candida albicans* in *Candida parapsilosis*. Protiglivično zdravljenje je trajalo 2 leti, najprej lokalno z terbinafinom in klotrimazolom, nato še sistemsko z terbinafinom in s flukonazolom. Po zdravljenju se je stanje nohtov izboljšalo. Že v starosti 4 let so deklici pričeli izpadati mlečni zobje in izraščati stalni zobje. Izraščajoči prvi stalni kočniki in stalni sekalci so imeli hipoplastično, rumenoobarvano sklenino (Slika 1).

Na ortopantomogramskem rentgenskem posnetku ob prvem obisku deklice na Stomatološki kliniki v starosti 5 let in 8 mesecev smo videli razvojne okvare sklenine kron vseh stalnih sekalcev, prvih stalnih kočnikov in tudi približno



SLIKA 3. NOHTI PO ZAČETKU PROTIGLIVIČNEGA ZDRAVLJENJA S ŠE VIDNIMA RUMENKASTIM RAZBARVANJEM IN ZADEBELITVIJO NOHTA SREDNJEGA PRSTA.

FIGURE 3. NAILS AFTER ANTIMYCOTIC TREATMENT. YELLOW DISCOLOURATION AND THICKENING OF THE NAIL CAN STILL BE SEEN ON THE MIDDLE FINGER.

polovice zobnih kron zobnih zametkov vseh štirih podočnikov (Slika 2).

Preobčutljive hipoplastične zobe smo sprva začasno oskrbeli s steklastimi cementi in fluoridnimi premazi, po zaključeni izrasti teh zob pa zobne krone dogradili s kompoziti ali jih oskrbeli s fiksno protetiko. Na osnovi klinične slike zob in glivičnih okužb smo postavili sum na sindrom APECED in deklico napotili na Pediatrično kliniko. Splošni klinični pregled ni pokazal posebnosti. Po protiglivičnem zdravljenju se je stanje nohtov izboljšalo (Slika 3).

V starosti 6 let je bila glukokortikoidna funkcija glede na laboratorijske vrednosti še primerna (ACTH 10,80 pmol/l, kortizol bazalno 328 nmol/l). Razširjeno ciljno diagnosticiranje čez šest mesecev je razkrilo do tedaj klinično nemo Addisonovo bolezen z zmanjšanim delovanjem glukokortikoidne osi (ACTH bazalno 88,6 pmol/l, bazalna vrednost kortizola 181 nmol/l, po stimulaciji s Synacthenom 250 ug i.m. porast kortizola 439 nmol/l) in

naknadno tudi mineralokortikoidne osi (aldosteron 0,13 nmol/l, plazemska reninska aktivnost 37,1 µg/l/h ob normalnem ionogramu). Znak avtoimunske patogeneze odpovedi nadledvičnih žlez so bila tudi povišana protitelesa proti encimu 21-hidroksilazi iz naddružine citokromov P450 z vrednostjo > 10 U/ml. Uvedli smo nadomestno zdravljenje s hidrokortizonom in fludrokortizonom. V dosedanjem enoletnem spremljanju bolnice nismo ugotovili dodatnih znakov bolezni. Delovanje občitnic je bilo v času spremljanja bolnice normalno (intaktni parathormon 23 mmol/l ob normalni ravni serumskega kalcija). Do priprave prispevka se tudi niso razvili znaki drugih avtoimunskih bolezni. Vrednosti tTG IgA, protiteles proti ščitnični peroksidazi in tiroglobulinu ter protiteles, specifičnih za sladkorno bolezen tipa 1 (anti-GAD65, anti-IA-2, anti-ZnT8) so bile normalne.

Genetsko analizo smo opravili s prej opisano metodo (7). Genetska analiza je potrdila v literaturi že poznano homozigotno mutacijo gena *AIRE* c.769C>T (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/68218/>), ki se zaradi predčasne prisotnosti zaključnega kodona prevede v nefunkcionalno beljakovino p.Arg257Ter (5).

Starši so se strinjali z genetsko analizo, objavo prispevka in slik ter podpisali potrebna soglasja, odobrena s strani Komisije za medicinsko etiko in v skladu s Helsinško deklaracijo in Tokijsko deklaracijo.

Razpravljanje

APECED je redka avtosomno-recesivna bolezen zaradi patoloških sprememb v genu *AIRE*. V opisanem kliničnem primeru smo potrdili varianto p.Arg257Ter, ki je najpogostejša tako pri bolnikih s sindromom APECED v Sloveniji (alelna pogostost 63,3 %) (25) kot tudi v centralni in severni Evropi (26). Na Finskem, kjer je razširjenost bolezni največja (1:25.000), je ta vari-

anta prisotna celo pri 82 % bolnikov (2). Pri opisani bolnici sta bila do starosti 7 let izražena dva od treh glavnih znakov bolezni APECED (mukokutana kandidiaza in Addisonova bolezen), od drugih znakov bolezni pa še hipoplazija sklenine. Prvi znak bolezni, v njenem primeru kandidiaza nohtov, se je pojavil v starosti dve leti. Rezultati finske raziskave, ki je vključevala največje število bolnikov s sindromom APECED, kažejo, da se prvi znaki bolezni pojavljajo z veliko variabilnostjo, v starosti 0,2–18 let, v povprečju v starosti 6,6 leta (1). Klinična slika bolezni je lahko zelo raznolika tudi med bolniki z enakim genotipom in iz istih družin (1–3,25,27–31). Razlogov klinične variabilnosti med bolniki z istim genotipom ne poznamo in so morda povezani z drugimi genetskimi ali okoljskimi dejavniki (1). Le pri bolnikih z varianto p.Arg257Ter je razvidna povezava med fenotipom in genotipom, saj je pri njih mukokutana kandidiaza v primerjavi z bolniki z drugimi genetskimi variantami v genu *AIRE* še pogostejša, čeprav je kandidiaza tudi pri drugih genotipih navadno prvi izmed glavnih znakov bolezni. V skupini finskih bolnikov s sindromom APECED je bilo s kandido okužena šestina bolnikov še pred prvim letom starosti, polovica bolnikov do 5. leta, 70 % do 10. leta in 97 % do 30. leta (3). V klinično opredeljeni slovenski kohorti so imeli vsi bolniki z APECED težave s kandidiazo (25). Včasih so prva manifestacija bolezni hepatitis, keratokonjunktivitis, izpuščaj z vročino, kronična driska, hudo zaprtje, alopecija ali vitiligo (4).

Klinični znaki kandidiaze so lahko zelo raznovrstni, npr. glivična okužba ustne sluznice, onihomikoza, glivični ezofagitis ali kolitis. Kronična kandidiaza je lahko tudi vzrok ploščatoceličnega karcinoma ustne votline, ki zahteva, da k zdravljenju oralne in ezofagealne kandidiaze pristopimo resno (1,3). V primeru kronične mukokutane kandidiaze moramo v diferencialni diagnostiki izključiti tudi bolezen APECED. Diagnostično pride v poštev genetska analiza gena *AIRE*, diagnostična pa je

tudi določitev avtoprotiteles proti IFN α in IFN ω (15). Pri naši deklici smo ugotovili samo onihomikozo, klinično izražene kandidiaze kože in sluznic pa ni imela. Onihomikoza v splošni populaciji z razširjenostjo 3,22 % med odraslimi ni redko stanje in je med otroki z ocenjeno razširjenostjo 0,14 % veliko redkejša (32). Pri otrocih je onihomikoza pogostejša na nohtih nog kot na nohtih rok, pri najmlajših otrocih pa je pogostejša prizadetost nohtov na rokah (33). Pri naši deklici se je onihomikoza začela na prstih rok in se nato pojavila še na nogah. Po protiglivičnemu zdravljenju se je stanje nohtov pri naši deklici izboljšalo. Raziskave kažejo, da je nohtna distrofija, opisana pri sindromu APECED, najverjetneje v večini sekundarne narave (23).

Med ektodermalnimi znaki smo pri bolnici ugotovili hipoplazijo sklenine, ki se pogosto pojavlja pri bolnikih s sindromom APECED (1,4). V Norveški populaciji bolnikov je hipoplazija sklenine celo med tremi najpogostejšimi manifestacijami APECED in je prisotna pri 72 % bolnikov (28). Vzrok hipoplazije sklenine so sprva pripisovali motenemu delovanju občitnic, kar so kasneje ovrgli (34). Motena amelogeneza, ki se izrazi v hipoplaziji dokončno izgrajene sklenine, bi lahko bila posledica avtoimunskih protiteles na amelogenine (22), a jih doslej niso dokazali. Podobne hipoplastične spremembe se lahko pojavljajo na zobeh bolnikov s celiakijo in ugotovili so, da se antigliadinska protitelesa, izolirana iz seruma bolnikov s celiakijo, vežejo na amelogeninsko beljakovino zobne sklenine prašičev (35).

Klinična slika hipoplazije sklenine pri bolnikih z APECED je raznovrstna. Kaže se lahko v obliki točkovnih hipoplastičnih okvar na površini sklenine, v obliki pasov manjkajoče sklenine, v katerih se hipoplastična sklenina izmenjuje s sklenino normalne debeline in zgradbe, ali pa sta okrnjeni tako količina kot kakovost sklenine celotne zobne krone (22,36,37). V opisanem kliničnem primeru je imela deklica

hipoplastično sklenino stalnih zob, katerih zobne krone se prično izgrajevati malo pred rojstvom (prvi kočniki) oziroma v prvih mesecih življenja (zgornja centralna sekalca in vsi spodnji sekalci v tretjem mesecu življenja, spodnji in zgornji podočniki v četrtem do petem mesecu ter zgornja stranska sekalca pri enajstih mesecih). Zanimivo je, da imajo lahko bolniki s sindromom APECED prizadete različne skupine zob. Pri nekaterih so hipoplastični stalni sekalci in prvi stalni kočniki – kot v našem primeru. Pri drugih so hipoplastični ličniki in drugi ter tretji kočniki. Nekateri bolniki imajo hipoplastične vse stalne zobe. Čeprav so skupine zob z znaki hipoplazije različne, praviloma vključujejo zobe, katerih zobne krone so se izgrajevale v podobnem časovnem okviru oziroma so se pričele izgrajevati v istem času. Glede na podatke iz literature ni jasne povezave med genotipi in manifestacijo bolezni na zobeh (25,27–31).

Pri deklici smo na podlagi sprememb na zobeh in kronične kandidiaze postavili sum na sindrom APECED, ki smo ga kasneje tudi potrdili. Ob ciljnem diagnosticiranju se je izkazalo, da je imela deklica tudi Addisonovo bolezen, ki je potencialno življenje ogrožajoče stanje. V raziskavi na vzorcu finskih bolnikov s sindromom APECED se je Addisonova bolezen do 10. leta izrazila pri 40 % bolnikov in do 30. leta pri 78 % bolnikov (3). Pri 53 % slovenskih bolnikov s sindromom APECED se je Addisonova bolezen izrazila že v prvih desetih letih življenja. V 37,5 % je prišlo do odpovedi mineralokortikoidne osi pred odpovedjo glukokortikoidne osi (25). Če se razvije adrenalna insuficienca pred odpovedjo občitnic, je verjetnost odpovedi občitnic manjša in nastopi kasneje, kot če bolnik nima adrenalne insuficience, zlasti pri moških (38). Po odpovedi nadledvične žleze se tudi ostali klinični znaki razvijajo redkeje (1).

Deklica, ki smo jo opisali v kliničnem primeru, za zdaj nima tretje od glavnih manifestacij sindroma APECED, to

je odpovedi občitnic. Pri večini slovenskih bolnikov s sindromom APECED (80 %) se kot drugi glavni klinični znak izrazi odpoved občitnic, kar je podobno kot v finski populaciji bolnikov s sindromom APECED (1–3,7,25). Odpoved občitnic je prav tako lahko življenje ogrožajoče stanje, zato je zgodnje odkritje klinično izrednega pomena.

Zaključek

Sindrom APECED je klinično heterogena, kompleksna bolezen s številnimi obrazy, med pogostejšimi manifestacijami pa sta tudi življenje ogrožajoči Addisonova bolezen in odpoved občitnic. V opisanem kliničnem primeru smo na podlagi kronične kandidiaze in enega od ektodermalnih znakov, hipoplazije sklenine določenih stalnih zob, odkrili in zdravili Addisonovo bolezen, še preden se je izrazila tudi klinično. Ciljno diagnosticiranje oseb s hipoplazijo zobne sklenine in oseb s kronično mukokutano kandidiazo tudi v smeri sindroma APECED je za bolnike lahko življenjskega pomena.

Literatura:

1. 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.
2. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(4): 1049-55.
3. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med* 2009; 265: 514-29.
4. Perheentupa J. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8): 2843-50.
5. Nagamine K, Peterson P, Hamish S, Kudoh J, Minoshima S, Heino M et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* 1997; 17(4): 393-8.
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. Podkrajšek KT, Bratanic N, Kržišnik C, Battelino T. Autoimmune Regulator-1 Messenger Ribonucleic Acid Analysis in a Novel Intronic Mutation and Two Additional Novel AIRE Gene Mutations in a Cohort of Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(8): 4930-5.
8. Kogawa K, Nagafuchi S, Katsuta H, Kudoh J, Tamiya S, Sakai Y, Shimizu N, Harada M. Expression of AIRE gene in peripheral monocyte/dendritic cell lineage. *Immunol Lett* 2002; 80(3): 195-8.
9. Lee JW, Epardaud M, Sun J, Becker JE, Cheng AC, Yonekura AR, Heath JK, Turley SJ. Peripheral antigen display by lymph node stroma promotes T cell tolerance to intestinal self. *Nat Immunol* 2007; 8(2): 181-90.
10. Perniola R. Twenty Years of AIRE. *Front Immunol*. 2018; 9: 98.
11. Anderson MS, Su MA. Aire and T cell development. *Curr Opin Immunol* 2010; 23(2): 198-206.
12. De Martino L, Capalbo D, Improda N, et al. APECED: A Paradigm of Complex Interactions between Genetic Background and Susceptibility Factors. *Front Immunol* 2013; 4: 331.
13. Kisand K, Lilic D, Casanova J, Peterson P, Meager A, Willcox N. Mucocutaneous candidiasis and autoimmunity against cytokines in APECED and thymoma patients: Clinical and pathogenetic implications. *Eur J Immunol* 2011; 41: 1517-27.
14. Fishman D, Kisand K, Hertel C, et al. Auto-antibody Repertoire in APECED Patients Targets Two Distinct Subgroups of Proteins. *Front Immunol* 2017; 8: 976.
15. Meloni A, Furcas M, Cetani F, Marcocci C, Falorni A, Perniola R et al. Autoantibodies against Type I Interferons as an Additional Diagnostic Criterion for Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4389-97.
16. Meager A, Visvalingam K, Peterson P et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune

polyendocrinopathy syndrome type 1. *PLoS Med* 2006; 3(7): 289.

17. Kisand K, Link M, Wolff AS, et al. Interferon autoantibodies associated with AIRE deficiency decrease the expression of IFN-stimulated genes. *Blood* 2008; 112(7): 2657-66.

18. Puel A, Döffinger 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 1. *J Exp Med* 2010; 207(2): 291-7.

19. Kisand K, Bøe 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(2): 299-308.

20. Bichele R, Kärner J, Trusalu K, et al. IL-22 neutralizing autoantibodies impair fungal clearance in murine oropharyngeal candidiasis model. *Eur J Immunol* 2017; 48(3): 464-470.

21. Humbert L, Cornu M, Proust-Lemoine E, et al. Chronic Mucocutaneous Candidiasis in Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *Front Immunol* 2018; 9: 2570.

22. Pavlič A, Waltimo-Sirén J. Clinical and microstructural aberrations of enamel of deciduous and permanent teeth in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Arch Oral Biol* 2009; 54(5): 424-31.

23. Collins SM, Dominguez M, Ilmarinen T, Costigan C, Irvine AD. Dermatological manifestations of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome. *Br J Dermatol* 2006 Jun; 154(6): 1088-93.

24. Dittmar M, Kahaly JG. Polyglandular Autoimmune Syndromes: Immunogenetics and Long-Term Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7): 2983-92.

25. Bratanić N, Kisand K, Avbelj Stefanija M, Battelino T, Trebusak Podkrajsek K. Clinical, Genetic and Immunological Characteristics of Paediatric Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1 Patients in Slovenia. *Zdr Varst* 2015; 54: 112-8.

26. Cihakova D, Trebušak Podkrajšek K, Heino M, Fadayev V, Tiulpakov A, Battelino T et al. Novel AIRE mutations and P450 cytochrome autoantibodies in Central and Eastern European patients with APECED. *Hum Mutat* 2001; 13: 69-74.

27. Millar S, Carson D. Clinical phenotypes of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy seen in the Northern Ireland paediatric population over the last 30 years. *Ulster Med J* 2012; 81(3): 118-22.

28. Bruserud Ø, Oftedal BE, Landegren N, et al. A Longitudinal Follow-up of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(8): 2975-2983.

29. Zlotogora, J & S Shapiro, M. Polyglandular syndrome type I among Iranian Jews. *J med Gent* 1992; 29: 824-6.

30. Ferre EM, Rose SR, Rosenzweig SD, et al. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *JCI Insight* 2016; 1(13): e88782.

31. Meloni A, Willcox N, Meager A, et al. Auto-

immune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1114-1124.

32. Gupta AK, Daigle D, Foley KA. The prevalence of culture-confirmed toenail onychomycosis in at-risk patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(6): 1039-44.

33. Kim DM, Suh MK, Ha GY. Onychomycosis in children: an experience of 59 cases. *Ann Dermatol* 2013; 25(3): 327-34.

34. Perniola R, Tamborrino G, Marsigliante S, Rinaldis C. Assessment of enamel hypoplasia in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Oral Pathol Med* 1998; 27: 278-82.

35. Sónora C, Arbildi P, Rodríguez-Camejo C, Beovide V, Marco A, Hernández A. Enamel organ proteins as targets for antibodies in celiac disease: implications for oral health. *Eur J Oral Sci* 2016; 124(1): 11-6.

36. Pavlič A, Jurečič L. Zgradba sklenine in lastnosti sline pri dveh pacientih z boleznijo APECED. *Zobozdrav Vestn* 2009; 64: 145-152.

37. Porter SR, Eveson JW, Scully C. Enamel hypoplasia secondary to candidiasis endocrinopathy syndrome: case report. *Pediatr Dent* 1995; 17(3): 216-9

38. Gylling M, Kääriäinen E, Väisänen R, Kerosuo L, Solin ML, Halme L et al. The Hypoparathyroidism of Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy Protective Effect of Male Sex. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10): 4602-8.

Lea Regoršek Vrabc, dr. med

Dispanzer za otroke, Zdravstveni dom Šmarje pri Jelšah, Šmarje pri Jelšah, Slovenija

asist. Tina Leban, dr. dent. med., spec. otroškega in preventivnega zobozdravstva

Katedra za otroško in preventivno zobozdravstvo, Medicinska fakulteta, Ljubljana, Slovenija

doc. dr. Katarina Trebušak Podkrajšek, spec. med. biokem., spec. lab. genet., univ. dipl. kem.

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani in Služba za specialno laboratorijsko diagnostiko, Pediatrična klinika, Ljubljana, Slovenija

izr. prof. dr. Nataša Bratina, dr. med., spec. pediatrije

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana in

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

asist. dr. Sara Bertok, dr. med., specialist klinične genetike, specialist pediatrije

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

izr. prof. dr. Alenka Pavlič, dr. dent. med., spec. otroškega in preventivnega zobozdravstva

Katedra za otroško in preventivno zobozdravstvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani in Center za otroško in preventivno zobozdravstvo, Stomatološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

doc. dr. Magdalena Avbelj Stefanija, dr. med, spec. pediatrije (kontaktna oseba/contact person)

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana, Slovenija
e-naslov: magdalena.avbelj@mf.uni-lj.si

prispelo / received: 26. 6. 2019
sprejeto / accepted: 6. 9. 2019

Regoršek Vrabc L, Leban T, Trebušak Podkrajšek K, Bratina N, Bertok S, Pavlič A, Avbelj Stefanija M. Hipoplazija sklenine kot znak avtoimunske poliendokrinopatije-kandidiaze-ektodermalne distrofije – prikaz kliničnega primera. *Slov Pediatr* 2020; 27(1): 9-14. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2020-1-02>.