

Skórne manifestacje w przebiegu autoimmunologicznego zespołu niedoczynności wielogrzuczołowej typu I – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Cutaneous manifestations of autoimmune polyglandular syndrome type I – case report and literature review

Julita A. Krahel, Anna Baran, Iwona Flisiak

Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Przegl Dermatol 2016, 103, 354–361
DOI: 10.5114/dr.2016.62885

SŁOWA KLUCZOWE:

bielactwo, autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogrzuczołowej, APECED, APS-1, kandydoza.

KEY WORDS:

vitiligo, autoimmune polyglandular syndrome, APECED, APS-1, candidiasis.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Julita A. Krahel
Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny
ul. Żurawia 14
15-540 Białystok
tel.: +48 608 597 444
e-mail: julita.leonczuk@gmail.com

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogrzuczołowej typu 1 (ang. *autoimmune polyglandular syndrome type 1* – APS-1) jest odmianą poliendokrynopatii dziedziczoną autosomalnie recesywnie. Oprócz triady objawów (kandydoza skóry i błon śluzowych, niedoczynność przytarczyc i choroba Addisona), mogą być obecne inne dermatozy oraz schorzenia układowe.

Cel pracy. Przedstawienie chorej z wieloletnim wywiadem zespołu APS-1, u której oprócz klasycznej triady objawów wystąpiło bielactwo, łysienie oraz hipoplazja szkliwa i paznokci.

Opis przypadku. Pacjentka w wieku 43 lat, z wywiadem zespołu APS-1 została przyjęta do Kliniki z powodu nasilenia się zmian o charakterze kandydozy błon śluzowych jamy ustnej. Obserwowano ponadto zmiany troficzne paznokci i szkliwa, uogólnione łysienie oraz rozległe ogniska bielactwa. W wyniku zastosowanego leczenia przeciwgrzybiczego uzyskano częściową poprawę kliniczną.

Wnioski. Autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogrzuczołowej typu 1 obejmuje wiele objawów, potencjalnie zagrażających życiu. Niezbędne jest wielospecjalistyczne postępowanie i ścisła obserwacja pacjentów z tym zespołem.

ABSTRACT

Introduction. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS-1) is a type of polyendocrinopathy, inherited in an autosomal recessive manner. Beside the classic triad of symptoms (candidiasis of the skin and mucous membranes, hypoparathyroidism and Addison's disease), other skin and systemic diseases may be present.

Objective. To present a patient with history of APS-1, in whom in addition to the classic triad of symptoms vitiligo, alopecia, and dental enamel hypoplasia and nail dystrophy were observed.

Case report. A 43-year-old patient, with a history of APS-1 syndrome, was admitted to the hospital because of exacerbation of candidiasis of the mucous membranes of the mouth. Additionally, dystrophy of the nails and the dental enamel, generalized alopecia and extensive vitiligo

were observed. Due to antifungal treatment partial clinical improvement was achieved.

Conclusions. APS-1 is a potentially life-threatening complex set of symptoms. Consistent treatment and strict follow-up of patients with this syndrome are necessary.

WPROWADZENIE

Autoimmunologiczne zespoły wielogruzołowe (ang. *autoimmune polyglandular syndromes* – APS) stanowią grupę rzadkich chorób charakteryzujących się współwystępowaniem niedoczynności kilku gruczołów wydzielania wewnętrznego o podłożu autoimmunologicznym. Według klasyfikacji Neufeld i wsp. opierającej się na obrazie klinicznym wyróżnia się cztery główne typy poliendokrynopatii uwarunkowanych autoimmunologicznie [1].

Autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruzołowej typu 1 (ang. *autoimmune polyglandular syndrome type 1* – APS-1), inaczej nazywany autoimmunologicznym zespołem wielogruzołowym z kandydozą i dystrofią ektodermalną (ang. *autoimmune polyglandular-candidiasis-ectodermal dystrophy* – APECED, syn. zespół Whitakera, postać młodzieńcza), jest definiowany jako obecność przynajmniej dwóch z trzech narządowo swoistych chorób: przewlekłej kandydozy błon śluzowych i skóry i/lub autoimmunologicznej niedoczynności przytarczyc, i/lub niedoczynności kory nadnerczy (choroby Addisona) [2]. Jeśli u rodzeństwa stwierdzono zespół APS-1, do rozpoznania wystarczy spełnienie jednego kryterium [3]. Zespół APS-2 to współwystępowanie choroby Addisona i autoimmunologicznej choroby gruczołu tarczowego – najczęściej zapalenia tarczycy typu Hashimoto, któremu dodatkowo może towarzyszyć cukrzyca typu 1. W zespole APS-3 nie stwierdza się zaburzeń kory nadnerczy i/lub przytarczyc, natomiast choroba tarczycy jest jego istotnym składnikiem. Choroba Addisona i pozostałe możliwe kombinacje chorób o patogenezie autoreaktywnej, które nie zostały uwzględnione w zespołach APS 1–3, tworzą czwarty, ostatni typ schorzenia [2]. W badaniu przeprowadzonym przez Betterle'a i wsp. z udziałem 317 włoskich pacjentów z rozpoznaną chorobą Addisona rozkład częstości poliendokrynopatii wielogruzołowej przedstawiał się następująco: APS-1 – 13% pacjentów, APS-2 – 41%, a APS-4 – 5% [4].

Zespół APECED jest schorzeniem bardzo rzadkim. Szacuje się, że zachorowalność wynosi 1 : 69 000 populacji na świecie, natomiast w Polsce – 1 : 129 000 [5]. Zdecydowanie częściej występuje w populacji

Żydów pochodzenia irańskiego, osiągając częstość 1 : 9000, oraz u mieszkańców Finlandii i Sardynii [6–8].

Przyczyną zespołu APECED jest mutacja genu kontrolującego tolerancję immunologiczną (ang. *autoimmune regulator* – AIRE), zlokalizowanego na ramieniu długim chromosomu 21 (21q22.3) [9]. Zespół APS-1 jest przykładem rzadkiej grupy monogenowych chorób autoimmunologicznych [10]. Ekspresja genu *AIRE* zachodzi głównie w komórkach nabłonkowych części rdzennej grasicy (*mTEC*), gdzie odgrywa istotną rolę w indukcji tolerancji limfocytów T poprzez usunięcie subpopulacji limfocytów z wysokim powinowactwem do autoantygenów, mogących mediować początek procesu autoimmunologicznego [10, 11]. Ponadto produkt genu *AIRE* jest proteiną proapoptyczną, biorącą udział w pozytywnej selekcji limfocytów T-regulatorowych (*Treg*) wyspecjalizowanych w utrzymywaniu homeostazy układu immunologicznego [12].

Zespół APS-1 jest dziedziczony w sposób autosomalny recesywny i uwarunkowany jedną z ponad 100 opisanych mutacji [8, 13]. Najczęstsza jest mutacja nonsensowna typu fińskiego p.R257X, obserwowana również w przeważającej części (71%) polskiej populacji pacjentów z zespołem APECED [5, 9].

W większości przypadków pierwsze objawy kliniczne zespołu APS-1 pojawiają się w dzieciństwie. Pacjenci z klasyczną triadą Whitakera (kandydoza, niedoczynność przytarczyc i nadnerczy) stanowią 50% chorych [8]. Schorzenia najczęściej rozwijają się w następującej kolejności: kandydoza skóry i błon śluzowych do 5. roku życia, następnie niedoczynność przytarczyc (przed ukończeniem 10 lat) i choroba Addisona, zwykle do 15. roku życia [4]. Spektrum objawów chorobowych zespołu APECED tworzą dodatkowo inne dermatozy, takie jak: łysienie, bielactwo, dystrofia paznokci, ponadto hipoplazja szkliwa, zwyrodnienie rogówki oraz szereg schorzeń układowych, m.in. hipogonadyzm pierwotny, niedoczynność przysadki, autoimmunologiczne choroby wątroby i tarczycy, zespoły złego wchłaniania, niedokrwistość złośliwa, glomerulopatie, asplenia, miopatia czy encefalopatia [8]. W tabeli 1 zbiorczo przedstawiono najważniejsze cechy zespołu APS-1.

Tabela 1. Charakterystyka autoimmunologicznego zespołu niedoczynności wielogrzuczołowej typu I**Table 1.** Characteristics of autoimmune polyglandular syndrome type I

Sposób dziedziczenia	jednogenowy autosomalny recesywny		
Uwarunkowania genetyczne	mutacja genu <i>AIRE</i> (najczęściej R257X)		
Początek choroby	w dzieciństwie (3.–5. rok życia)		
Schorzenia endokrynologiczne typowe		%	antygeny
	niedoczynność przytarczyc	70–93	NALP5, CaSR
	choroba Addisona	60–100	21-OH, 17 α -OH, SCC
	hipogonadyzm pierwotny	12–60	SCC, 17 α -OH, TSGA10
	cukrzyca typu I	18	GAD65, IA-2, insulina
choroba tarczycy	30	TPO, TG	
Schorzenia endokrynologiczne rzadkie	niedoczynności przysadki		
	moczówka prosta		
Schorzenia autoimmunologiczne przewodu pokarmowego	autoimmunologiczne zapalenie wątroby		
	przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka		
	niedokrwistość złośliwa		
	zespoły złego wchłaniania		
Schorzenia dermatologiczne		%	antygeny
	kandydoza	100	IL-17A, IL-17F, IL-22
	łysienie	29–32	mieszki włosowe
	bielactwo	8–15	melanocyty, SOX9, SOX10
	hipoplazja szkliwa		
	dystrofia paznokci		
Schorzenia występujące sporadycznie	zapalenie rogówki i spojówek		
	aplazja lub hipoplazja śledziony		
	miopatia postępująca		
	kłębuszkowe zapalenie nerek, cewkowo-śródmięzcowe zapalenie nerek		

CEL PRACY

Przedstawienie chorej z wieloletnim wywiadem APS-1, u której oprócz klasycznej triady objawów obecne były bielactwo, łysienie oraz hipoplazja szkliwa i paznokci.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka, lat 43, z wieloletnim wywiadem APS-1 została przyjęta do Kliniki Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (UMB) z powodu trwającego od 2 miesięcy nasilenia objawów kandydozy jamy ustnej oraz braku poprawy w leczeniu ambulatoryjnym. Pierwszymi manifestacjami klinicznymi poliendokrynopatii APS-1 były troficzne zmiany paznokci rąk i stóp oraz uogólnio-

ny napad drgawkowy w pierwszym roku życia pacjentki. W wieku 8 lat zaczęły się powtarzać toniczne skurcze całego ciała, dodatkowo dołączył się światłowstręt i opadanie powiek, co sugerowało ciężką utajoną. Chora była hospitalizowana w Klinice Neurologii Dziecięcej, gdzie rozpoznano rzekomą niedoczynność przytarczyc, włączono leczenie przeciwdrgawkowe oraz dietę bogatą w wapń z okresową poprawą. W tym samym czasie pojawiło się pierwsze ognisko łysienia plackowatego zlokalizowane w okolicy potylicznej. Po upływie 2 lat, podczas pobytu w Centrum Zdrowia Dziecka postawiono diagnozę pierwotnej niedoczynności przytarczyc. Do leczenia włączono preparaty wapnia i witaminy D₃. W tym czasie pojawiły się również pierwsze objawy kandydozy w obrębie błon śluzowych jamy ustnej i sromu o charakterze białawych nalotów i nadże-

rek. Zmiany te miały tendencję do cyklicznych nawrotów, zwłaszcza w czasie antybiotykoterapii, po leczeniu stomatologicznym i w trakcie menstruacji. W wieku 18 lat do obrazu klinicznego dołączyły się pierwsze objawy bielactwa, początkowo zlokalizowane w obrębie skóry twarzy, rąk i stóp, które stopniowo się powiększały. Po upływie pół roku wystąpiło łysienie całkowite w obrębie skóry owłosionej głowy, a w niedługim czasie – łysienie uogólnione. W 26. roku życia, podczas hospitalizacji w Klinice Endokrynologii UMB u pacjentki rozpoznano APS-1. Ze względu na małe stężenie parathormonu w surowicy oraz masywne zwapnienia w ośrodkowym układzie nerwowym, nerkach i obu gałkach ocznych uwidocznione w badaniu tomografii komputerowej zintensyfikowano leczenie niedoczynności przytarczyc. W 37. roku życia pacjentka zaobserwowała ciemne zabarwienie skóry nieobjętej bielactwem. Podczas ponownego pobytu w Klinice Endokrynologii stwierdzono skrajnie małe stężenie kortyzolu w dobowym profilu, brak wolnego hormonu w moczu, całkowity brak rezerwy nadnerczowej w teście stymulacji z ACTH (hormon adrenokortykotropowy) – rozpoznano kolejne zaburzenie w przebiegu

zespołu APS-1 (niewydolność kory nadnerczy) i rozpoczęto substytucję hormonu.

Przy przyjęciu do Kliniki stwierdzono wygładzoną, czerwoną błonę śluzową w obrębie jamy ustnej oraz obrzmiały język, na którego powierzchni obecne były białawe, rzekomobłoniaste naloty oraz rozległe nadżerki o sadłowatym dnie (ryc. 1). Zmianom towarzyszył ból, pieczenie nasilające się przy połykaniu pokarmów oraz chrypka. Ponadto w obrębie skóry twarzy, tułowia oraz części akralnych kończyn górnych i dolnych obserwowano rozległe ogniska bielactwa (ryc. 2). Płytki paznokciowe rąk i stóp były zmienione troficznie (ryc. 3).

W morfologii krwi obwodowej, badaniu ogólnym moczu, badaniach biochemicznych surowicy i badaniu radiologicznym klatki piersiowej nie stwierdzono odchyień od stanu prawidłowego. W badaniu mikologicznym materiału pobranego z błony śluzowej jamy ustnej i grzbietu języka wykazano liczne drożdżaki *Candida spp.*, natomiast badanie mikologiczne



Rycina 1. Białawe, rzekomobłoniaste naloty, nadżerki w obrębie języka oraz obszary depigmentacji w obrębie skóry twarzy i szyi

Figure 1. Whitish, pseudomembranous plaques, erosions on the tongue and areas of depigmentation on the facial and neck skin



Rycina 2. Rozległe ogniska bielactwa w obrębie skóry twarzy, szyi, tułowia, kończyn górnych i dolnych

Figure 2. Extensive vitiligo patches on the skin of the face, neck, trunk, lower and upper extremities



Rycina 3. Dystroficzne płytki paznokciowe oraz plamy bielacze w obrębie skóry rąk

Figure 3. Dystrophic nails and depigmented patches on the hands

płytek paznokciowych rąk i stóp było ujemne. W badaniu immunologicznym pośrednim wykonanym metodą immunofluorescencji w surowicy pacjentki nie wykryto przeciwciał *pemphigus* i *pemphigoid*. W leczeniu stosowano flukonazol w dawce 100 mg/dobę oraz przeciwgrzybicze preparaty miejscowe i uzyskano poprawę – częściowe wygojenie się nadżerek i zmniejszenie dolegliwości bólowych (ryc. 4).

OMÓWIENIE

Od czasu opisanego przez Thorpe'a i Handleya w 1929 roku współwystępowania niedoczynności przytarczyc i kandydozy złożony patomechanizm autoimmunologicznych poliendokrynopatii jest niewątpliwie lepiej poznany [14]. Zespół APS-1 wynika z defektu odpowiedzi komórkowej i dojrzewania limfocytów T, które nie zostały usunięte w procesie delekcji klonalnej, u osób predysponowanych genetycznie [15]. Prowadzi to do destrukcyjnej reakcji immunologicznej mediowanej obecnością w krążeniu narządowo swoistych przeciwciał skierowanych przeciwko licznym autoantygenom, takim jak enzymy wewnątrzkomórkowe: 21-hydroksylaza, rzadziej 17-hydroksylaza, związane najczęściej z chorobą Addisona, fosfataza tyrozyny IA-2 – z cukrzycą typu 1, białko NALP5 (ang. *NATCH leucine-rich-repeat protein*) – powiązane z niedoczynnością przytarczyc i jajników [16]. W wielu przypadkach profil wykrywanych w surowicy autoprzeciwciał nie koreluje z obrazem klinicznym i nie pozwala na rozpoznanie choroby na podstawie samej ich obecności w surowicy [15]. Jednak w zespole APS-1 prawie wszyscy chorzy (98–100%) wytwarzają neutralizujące auto-przeciwciała przeciwko interferonowi (IFN) ω oraz $\alpha 2$, bez względu na kliniczny przebieg choroby oraz czas wystąpienia poszczególnych składowych poliendokrynopatii [17–20]. Ponadto pojawienie się



Rycina 4. Częściowa poprawa kliniczna w obrębie błony śluzowej języka po miesiącu przeciwgrzybiczej terapii ogólnej i miejscowej

Figure 4. Partial clinical improvement of the lesions on the tongue after 1 month of antifungal systemic and topical therapy

auto-przeciwciał poprzedza wystąpienie schorzeń autoimmunologicznych, a nawet kandydozy śluzówkowo-skórnej (ang. *chronic mucocutaneous candidiasis* – CMC), która zwykle jest pierwszą manifestacją zespołu [21]. Wolff i wsp. badali stężenie przeciwciał przeciwko IFN- ω oraz IFN- $\alpha 2$ w surowicy dzieci z zespołem APS-1 (z potwierdzoną mutacją genu *AIRE*) i u 12 spośród 13 pacjentów już w 6. miesiącu życia stwierdzili ich podwyższone miano [19]. Z kolei Husebye i wsp. zaobserwowali, że przeciwciała przeciwko IFN- ω i IFN- $\alpha 2$ mogą stanowić wczesny i uniwersalny biomarker choroby, a ich obecność w surowicy powinna zostać uwzględniona w kryteriach diagnostycznych zespołu APECED [22].

Kandydozę błony śluzowej jamy ustnej, która zawsze ma charakter przewlekły, nawracający i stanowi najczęstszą manifestację zespołu APS-1, obserwowano cyklicznie u niemal 100% pacjentów, natomiast u 60% chorych stanowiła ona pierwszy objaw poliendokrynopatii. Kandydoza języka dotyka średnio 71% pacjentów, natomiast lokalizacja w obrębie skóry gładkiej i przetyku jest znacznie rzadsza [8]. W jamie ustnej zmiany mogą mieć postać rzekomobłoniastą lub zanikową, często obecne są bolesne nadżerki [23]. Etiologia podatności na przetrwałe zakażenia *Candida* spp. długo była nieznaną. Obecnie podejrzewa się, że limfocyty Th17 i ich cytokiny – interleukina 17A, 17F i 22 (IL-17A, IL-17F, IL-22), odgrywają główną rolę w mechanizmie odporności przeciwgrzybiczej poprzez indukcję produkcji peptydów przeciwbakteryjnych i rekrutację czynników chemotaktycznych dla neutrofilów [24]. W surowicy pacjentów z przewlekłą kandydozą skóry i błon śluzowych stwier-

dzono obecność przeciwciał przeciwko IL-17A, IL-17F i IL-22 [18, 20, 25]. Lindh i wsp. zaobserwowali, że w ślinie pacjentów z zespołem APS-1 znajdują się przeciwciała w klasie IgA przeciwko miozynie 9. Stwierdzili również zmniejszone stężenie przeciwgrzybiczej proteiny – cystatyny SA – w porównaniu z grupą kontrolną [26]. Podobnie jak w przypadku przeciwciał przeciwko IFN, przeciwciała przeciwko IL-17A, IL-17F i IL-22 poprzedzają diagnozę zespołu APECED i utrzymują się w surowicy pacjentów w wysokim mianie przez wiele lat. Kisand i wsp. zauważyli, że liczba wydzielanych cytokin koreluje odwrotnie z mianem homologicznych przeciwciał [18]. Przewlekła kandydoza błon śluzowych i skóry może stanowić izolowaną jednostkę chorobową, bez podłoża autoimmunologicznego. W 2015 roku Ling i wsp. odkryli, że dziedziczony w sposób autosomalny recesywny niedobór IL-17A jest przyczyną podatności na infekcje *Candida* w izolowanym CMC, co potwierdza hipotezę o zasadniczym znaczeniu tej cytokiny w etiologii choroby [27]. W piśmiennictwie znane jest doniesienie o wywołaniu przewlekłej infekcji drożdżakowej podczas terapii z użyciem przeciwciał przeciwko IL-17A u pacjenta z łuszczycą [28].

Dotychczas nie opracowano jednolitego schematu postępowania terapeutycznego u pacjentów z przewlekłą kandydozą śluzówkowo-skórną. Podstawą leczenia jest stosowanie leków doustnych, takich jak flukonazol (100 mg/dobę) lub itrakonazol (100–200 mg/dobę), przez 2–4 tygodni w połączeniu z terapią miejscową (zawiesina z nystatyną, fiolet gencjany w 2-procentowym roztworze wodnym czy mikonazol w żelu) [29]. W piśmiennictwie istnieją jednak doniesienia o wzrastającej oporności grzybów drożdżopodobnych z gatunku *C. albicans* na flukonazol u pacjentów z zespołem APECED [30, 31]. Kamai i wsp. wykazali, że przyczyną tego zjawiska jest zależny od ATP czynny mechanizm zmniejszonego gromadzenia leku w komórce drożdży [31]. Z kolei Rautemaa i wsp. nie stwierdzili oporności na posakonazol, worykonazol, amfoterycynę B oraz echinokandyny w żadnej z 43 kolonii *C. albicans* wyizolowanych od 23 pacjentów z zespołem APS-1 [30]. W piśmiennictwie znane są ponadto pojedyncze doniesienia o skuteczności terapii z użyciem czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor* – G-CSF) [32]. Autoimmunologiczne podłożo przewlekłej kandydozy skóry i błon śluzowych w zespole APECED jest niewątpliwie kolejnym wyzwaniem w leczeniu. Kisand i wsp. rozważali jako hipotetyczne opcje terapeutyczne stosowanie dożylnych immunoglobulin o stosunkowo szerokim zakresie działania immunosupresyjnego, agonistów receptora IL-22, a nawet wczesne usunięcie grasicy [18]. Przewlekła kandydoza skóry i błon śluzowych jest ponadto jednym

z czynników ryzyka rozwoju raka kolczystokomórkowego jamy ustnej oraz przełyku [33–35].

Łysienie plackowate i bielactwo nabyte są dermatozami o podłożu autoimmunologicznym i poza kandydozą wchodzi również w skład objawów chorobowych zespołu APECED. Łysienie plackowate dotyczy 29–32% pacjentów z zespołem APS-1, co stanowi drugie pod względem częstości występowania schorzenie dermatologiczne w tej chorobie. Zwykle pojawia się między 3. a 30. rokiem życia. Początkowo ma charakter ograniczony, a następnie w większości przypadków obejmuje wszystkie typy włosów, co prowadzi do łysienia uogólnionego [36], tak jak to było w przypadku przedstawionej pacjentki.

Kolejną, trzecią z najczęściej obserwowanych dermatoz w zespole APECED jest bielactwo, które występuje znacznie częściej (8–15%) u chorych z tą poliendokrynopatią niż w populacji ogólnej (0,5–2%) [37, 38]. Pierwsze ogniska depigmentacji pojawiają się zwykle w pierwszej dekadzie życia (pomiędzy 1. miesiącem życia a 15. rokiem życia) [36]. U naszej pacjentki pierwsze plamy bielactwa pojawiły się w 18. roku życia. Amerio i wsp. stwierdzili, że bielactwo w przebiegu zespołu APS-1 najczęściej współlistnieje z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, niedokrwistością złośliwą oraz łysieniem plackowatym [39]. W 2001 roku Hedstrand i wsp. zidentyfikowali w surowicy pacjentów z zespołem APECED krążące autoprzeciwciała skierowane przeciwko czynnikom transkrypcyjnym SOX9 i SOX10, które były obecne u 63% badanych pacjentów. Dodatkowo stwierdzili, że zwiększona immunoreaktywność przeciwko antygenom SOX9 i SOX10 koreluje z bielactwem i łysieniem plackowatym u pacjentów z tą poliendokrynopatią, natomiast przeciwciała przeciwko SOX10 występują również u pacjentów z bielactwem idiopatycznym, niezwiązanym z zespołami niedoczynności wielogruzołowej [38]. W piśmiennictwie istnieją pojedyncze doniesienia o współlistnieniu APS-1 z zapaleniem naczyń, łuszczycą i pokrzywką przewlekłą [40–42]. W 2006 roku Collins i wsp. ocenili częstość występowania poszczególnych dermatoz u 18 pacjentów z zespołem APECED. Przewlekła kandydoza skóry i błon śluzowych wystąpiła u 100% chorych, drożdżycza paznokci u 72%, łysienie plackowate u 33%, natomiast bielactwo nabyte u 11% pacjentów. W przypadku dwóch pacjentów diagnoza zespołu APECED została postawiona na podstawie manifestacji dermatologicznych i potwierdzona obecnością mutacji w genie *AIRE*. Spośród 18 pacjentów u 10 CMC była objawem poprzedzającym ustalenie rozpoznania zespołu APS-1. Z kolei łysienie i bielactwo zwykle pojawiają się później, mogą więc być związane z cięższym przebiegiem poliendokrynopatii. Ponadto Collins i wsp. zauważyli, że termin „dystrofia ektodermalna” może być mylący, ponieważ defek-

ty tego listka zarodkowego, występujące w zespole APECED, mogą mieć charakter wtórny [43].

PODSUMOWANIE

Rzadkie występowanie autoimmunologicznych zespołów wielogrzuczołowych, ich złożona etiologia oraz zróżnicowany, zmienny obraz kliniczny stanowią poważne wyzwanie diagnostyczno-terapeutyczne. Ostateczne rozpoznanie zespołu z reguły jest znacznie opóźnione w stosunku do pierwszych objawów choroby, podobnie jak było w przypadku przedstawionej pacjentki. Niezbędna jest czujność dermatologa, ponieważ objawy dermatologiczne zwykle wyprzedzają schorzenia endokrynologiczne, często zagrażające życiu. Na podstawie opisanego przypadku oraz przeglądu dostępnego piśmiennictwa konieczne jest rozważne, dynamiczne, wielospecjalistyczne postępowanie u pacjentów z zespołem APS-1 w celu monitorowania skuteczności leczenia i wczesnego wykrywania kolejnych jego składowych.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Neufeld M.B., Blizzard R.M.: Polyglandular autoimmune diseases. [w:] Symposium on autoimmune aspects of endocrine disorders. A. Pinchera, D. Doniach, G.H. Fenzi, L. Baschieri (red.). Academic Press, New York 1980, 357-365.
2. Betterle C., Zanchetta R.: Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomed* 2003, 74, 9-33.
3. Proust Lemoine E., Wemeau J.L.: APECED syndrome or autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *Presse Med* 2008, 37, 1158-1171.
4. 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, 327-364.
5. Stolarski B., Pronicka E., Korniszewski L., Pollak A., Kostrzewa G., Rowińska E. i inni: Molecular background of polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome in a Polish population: novel AIRE mutations and an estimate of disease prevalence. *Clin Genet* 2006, 70, 348-354.
6. Zlotoroga J., Shapiro M.S.: Polyglandular autoimmune syndrome type I among Iranian Jews. *J Med Genet* 1992, 29, 824-826.
7. Rosateli M.C., Meloni A., Devoto M., Cao A., Scott H.S., Peterson P. i inni: A common mutation in Sardinian autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients. *Human Genet* 1998, 103, 428-434.
8. 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, 1829-1836.
9. Nagamine K., Peterson P., Scott H.S., Kudoh J., Minoshima S., Heino M. i inni: Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* 1997, 17, 339-340.
10. Su M.A., Anderson M.S.: Monogenic autoimmune diseases: insights into self-tolerance. *Pediatr Res* 2009, 65, 20-25.
11. Chan A.Y., Anderson M.S.: Central tolerance to self revealed by the autoimmune regulator. *Ann N Y Acad Sci* 2015, 1356, 80-89.
12. Kekalainen E., Tuovinen H., Joensuu J., Gylling M., Franssila R., Pontynen N. i inni: A defect of regulatory T cells in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Immunol* 2007, 178, 1208-1215.
13. Mora M., Hanzu F.A., Pradas-Juni M., Aranda G.B., Halperin I., Puig-Domingo M. i inni: New splice site acceptor mutation in AIRE gene in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *PLoS One* 2014, 9, 101616.
14. Thorpe E.S., Handley H.E.: Chronic tetany and chronic mycelial stomatitis in a child with aged 4 and half years. *Am J Dis Child* 1929, 38, 493-495.
15. Kluger N., Ranki A., Krohn K.: APECED: is this a model for failure of T cell and B cell tolerance? *Front Immunol* 2012, 3, 232.
16. De Martino L., Capalbo D., Improda N., D'Elia F., Di Mase R., D'Assante R. i inni: APECED: a paradigm of complex interactions between genetic background and susceptibility factors. *Front Immunol* 2013, 4, 331.
17. Meloni A., Furcas M., Cetani F., Marcocci C., Falorni A., Perniola R. i inni: Autoantibodies against type I interferons as an additional diagnostic criterion for autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93, 4389-4397.
18. Kisand K., Lilic D., Casanova J.L., Peterson P., Meager A., Willcox N.: Mucocutaneous candidiasis and autoimmunity against cytokines in APECED and thymoma patients: clinical and pathogenetic implications. *Our J Immune* 2011, 41, 1517-1527.
19. Wolff A.S., Sarkadi A.K., Maródi L., Karner J., Orlova E., Oftedal B.E.: Anti-cytokine autoantibodies preceding onset of autoimmune polyendocrine syndrome type I features in early childhood. *J Clin Immunol* 2013, 33, 1341-1348.
20. Sarkadi A.K., Taskó S., Csorba G., Tóth B., Erdos M., Maródi L.: Autoantibodies to IL-17A may be correlated with the severity of mucocutaneous candidiasis in APECED patients. *J Clin Immunol* 2014, 34, 181-193.
21. Meager A., Visvalingam K., Peterson P., Moll K., Murumagi A., Krohn K. i inni: Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *PLoS Med* 2006, 3, 289.
22. Husebye E.S., Perheentupa J., Rautemaa R., Ksmpe O.: Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Intern Med* 2009, 265, 514-529.
23. Olczak-Kowalczyk D., Malinowska A., Heropolitańska-Pliszka E., Sławińska-Krasuska E.: Zmiany patologiczne w jamie ustnej w autoimmunologicznych zespołach wielogrzuczołowych. *Czas Stomatol* 2010, 63, 600-609.
24. Kisand K., Peterson P.: Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy and other primary immunodeficiency diseases help to resolve the nature of protective immunity against chronic mucocutaneous candidiasis. *Curt Opin Pediatr* 2013, 25, 715-721.
25. Puel A., Doffinger R., Natividad A., Chrabieh M., Barceñas-Morales G., Picard C. i inni: 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, 291-297.
26. Lindh E., Brannstrom J., Jones P., Wermeling F., Hasler S., Betterle C. i inni: Autoimmunity and cystatin SA1

- deficiency behind chronic mucocutaneous candidiasis in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Autoimmunol* 2013, 42, 1-6.
27. **Ling Y., Cypowyj S., Aytekin C., Galicchio M., Camcioglu Y., Nepesov S. i inni:** Inherited IL-17RC deficiency in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med* 2015, 212, 619-631.
 28. **Whibley N., Tritto E., Traggiai E., Kolbinger F., Moulin P., Brees D. i inni:** Antibody blockade of IL-17 family cytokines in immunity to acute murine oral mucosal candidiasis. *J Leukoc Biol* 2016, 99, 1153-1164.
 29. **Maleszka R.:** Zakażenia grzybicze w ambulatoryjnej praktyce dermatologicznej. *Dermatol Dypl* 2016, 7, 10-22.
 30. **Rautemaa R., Richardson M., Pfaller M., Perheentupa J., Saxen H.:** Reduction of fluconazole susceptibility of *Candida albicans* in APECED patients due to long-term use of ketoconazole and miconazole. *Stand J Infect Dis* 2008, 40, 904-907.
 31. **Kamai T., Maebashi K., Kudoh M., Makimura K., Naka W., Uchida K. i inni:** Characterization of mechanisms of fluconazole resistance in a *Candida albicans* isolate from a Japanese patient with chronic mucocutaneous candidiasis. *Microbiol Immunol* 2004, 48, 937-943.
 32. **van de Veerdonk F.L., Koenen H.J., van der Velden W.J., van der Meer J.W., Netea M.G.:** Immunotherapy with G-CSF in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *Immunol Lett* 2015, 167, 54-56.
 33. **Bockle B.C., Wilhelm M., Muller H., Gotsch C., Sepp N.T.:** Oral mucous squamous cell carcinoma – an anticipated consequence of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED). *J Am Acad Dermatol* 2010, 62, 864-868.
 34. **Koch D., Lilic D., Carmichael A.J.:** Autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis and primary hypothyroidism complicated by oesophageal carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2009, 34, 818-820.
 35. **Rautemaa R., Hietanen J., Niissalo S., Pirinen S., Perheentupa J.:** Oral and oesophageal squamous cell carcinoma – a complication or component of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED, APS-I). *Oral Oncol* 2007, 43, 607-613.
 36. **Betterle C., Greggio N.A., Volpato M.:** Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83, 1049-1055.
 37. **Pastuszka M., Kozłowska M., Krzysiek J., Skrzypczyk M., Kaszuba A.:** Podłoże immunologiczne u pacjentów z bielactwem nabytym. *Dermatol Prakt* 2015, 39, 5-8.
 38. **Hedstrand H., Ekwall O., Olsson M.J., Landgren E., Kemp E.H., Weetman A.P. i inni:** The transcription factors SOX9 and SOX10 are vitiligo autoantigens in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Biol Chem* 2001, 276, 35390-35395.
 39. **Amerio P., Di Rollo D., Carbone A., Auriemma M., Marra M.E., De Remigis P.:** Polyglandular autoimmune diseases in a dermatological clinical setting: vitiligo-associated autoimmune diseases. *Eur J Dermatol* 2010, 20, 354-358.
 40. **Improda N., Capalbo D., Cirillo E., Cerbone M., Esposito A., Pignata C. i inni:** Cutaneous vasculitis in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1: report of case and brief review of the literature. *BMC Pediatrics* 2014, 14, 272.
 41. **Cayir A., Engin R.I., Turan M.I., Pala E.:** Psoriasis vulgaris and autoimmune polyendocrine syndrome type 1: a case report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014, 27, 791-793.
 42. **Lundberg C., Martinez B., Banks T.A.:** Expanding the spectrum: chronic urticaria and autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015, 114, 353-354.
 43. **Collins S.M., Dominguez M., Iimarinen T., Costigan C., Irvine A.D.:** Dermatological manifestations of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome. *Br J Dermatol* 2006, 154, 1088-1093.

Otrzymano: 21 IV 2016 r.

Zaakceptowano: 26 VI 2016 r.