

**Jan Gustafsson**, professor, överläkare, institutionen för kvinnors och barns hälsa, Akademiska barnsjukhuset  
(jan.gustafsson@kbh.uu.se)

**Mohammad Alimohammadi**, läkare, doktorand, institutionen för medicinska vetenskaper, Akademiska sjukhuset

**Olov Ekwall**, med dr, ST-läkare, Akademiska barnsjukhuset

**Gennet Gebre-Medhin**, med dr, ST-läkare, Akademiska barnsjukhuset

**Maria Halldin-Stenlid**, med dr, överläkare, Akademiska barnsjukhuset

**Håkan Hedstrand**, med dr, ST-läkare, hudkliniken, Akademiska sjukhuset

**Eva Landgren**, med dr, ST-läkare, ögonkliniken, Akademiska sjukhuset

**Thomas Nilsson**, med dr, avdelningsläkare, institutionen för medicinska vetenskaper och Medicincentrum, Akademiska sjukhuset

**Fredrik Rorsman**, docent, avdelningsläkare, institutionen för medicinska vetenskaper och Medicincentrum, Akademiska sjukhuset

**Filip Sköldberg**, med dr, institutionen för medicinska vetenskaper, Akademiska sjukhuset

**Ola Winqvist**, docent, läkare, institutionen för medicinska vetenskaper, Akademiska sjukhuset

**Olle Kämpe**, professor, överläkare, institutionen för medicinska vetenskaper och medicincentrum, Akademiska sjukhuset; samtliga Uppsala

## APS I – svår autoimmun sjukdom med endokrina och icke-endokrina symtom

II Autoimmun genes till endokrina sjukdomar har varit känd sedan Hashimotos autoimmuna tyreoidit påvisades 1912 [1]. Bland de autoimmuna endokrinopatierna intar det autosomalt recessivt ärftliga tillståndet autoimmunt polyglandulärt syndrom typ 1 (APS I) (OMIM – Online Medelian Inheritance in Man – 240300) en särställning med sin mångfald av endokrina och icke-endokrina manifestationer (Tabell I) [2]. Tillståndet debuterar i barndomen och är lika vanligt hos båda könen, i motsats till det mer frekvent förekommande APS II, som debuterar i vuxen ålder och har ett komplext nedärvningsmönster. APS II är vanligast hos kvinnor och medför färre sjukdomsmanifestationer men innefattar enligt den ursprungliga definitionen alltid binjurebarksinsufficiens [3].

Studier av APS I har varit till stor hjälp för att förbättra den serologiska diagnostiken av autoimmuna tillstånd och nå förståelse av hur tolerans uppkommer. Den gen som är muterad vid APS I har identifierats, och detta har gjort att en djurmodell med samma genetiska defekt som vid den humana sjukdomen har kunnat utvecklas [4-6].

APS I har beskrivits sporadiskt i många länder men förekommer i genetiska isolat som en del av de finska [2], iranskjudiska [7] och sardiska sjukdomsarven [8]. Prevalensen har beräknats till 1:25 000 i Finland [2] och hos iranska judar till 1:6 000–9 000 [7]. Baserat på det finska patientmaterialet har naturalförloppet vid APS I ingående beskrivits [2]. Syndromets alternativa beteckning, autoimmun polyendokrino-

### Sammanfattat



Autoimmunt polyglandulärt syndrom typ I (APS I) är en autosomalt recessivt ärftlig sjukdom som debuterar i barndomen och ger upphov till endokrina och icke-endokrina manifestationer.

I de endokrina störningarna ingår bl a hypoparathyreoidism, binjurebarkssvikt och gonadinsufficiens.

I de icke-endokrina störningarna ingår kronisk mukokutan Candidainfektion, vitiligo, alopeci, kroniskt aktiv hepatit m fl.

APS I beror på en mutation i AIRE-genen belägen på kromosom 21.

APS I är förenat med antikroppar mot intracellulära enzymer, speciellt de som är aktiva i syntesen av steroider och neurotransmittorer.

Analys av antikropparna kan användas för diagnostik av APS I och för prediktion av sjukdomsyttringar.

**Tabell I.** Kliniska manifestationer vid APS I [2] och APS II [3].

	APS I, procent	APS II, procent
<i>Endokrina manifestationer</i>		
Addisons sjukdom	72	100
Hypoparatyreoidism	79	0
Tyreoidesjukdom	4	69
Gonadinsufficiens		3,5
män	14	
kvinnor	60	
Insulinberoende diabetes	12	52
Parietalcellsatrofi	13	0,5
<i>Icke-endokrina manifestationer</i>		
Kronisk mukokutan Candida-infektion	100	0
Alopeci	29	0,5
Kroniskt aktivt hepatit	12	0
Malabsorption	18	0
Vitiligo	13	4,5
Keratopati	35	0
Emaljdefekter	77	0
Trumhinneförkalkningar	33	0
Nageldystrofi	52	0

## II Fakta 1

### Karakteristik av APS I

- Autosomt recessivt ärftligt
- Mutation i AIRE-genen, 21q22.3
- Debuterar i barndomen
- Endokrina och icke-endokrina manifestationer
- Antikroppar mot intracellulära enzymer

pati-candidiasis-ektodermal dystrofi (APECED) [2], pekar på att syndromet innefattar, förutom autoimmun sjukdom i endokrina organ, icke-endokrina störningar som kronisk Candidainfektion och sjukdomskomponenter som vitiligo, alopeci, keratomalaci och emaljdysplasi, vilka tidigare inte ansetts ha autoimmun genes.

I den kliniska definitionen av APS I krävs minst två av tillstånden i triaden hypoparatyreoidism, Addisons sjukdom och kronisk mukokutan Candidainfektion (Tabell I) för att diagnosen ska kunna ställas, men för syskon till patienter med känt APS I räcker det med en sjukdomskomponent. Sannolikt finns det patienter med mutationer i AIRE-genen som har missats för att de inte uppfyller de gamla kliniska kriterierna.

### Genen identifierad

Ärftlighetsgången vid APS I anses vara autosomt recessiv. Gendefekten bakom APS I har lokaliserats till den sk AIRE-genen (autoimmune regulator) på kromosom 21q22.3, som kodar för ett kärnprotein med molekylvikten 58 kDa [9]. AIRE-genen har ett högt uttryck i enstaka celler i tymus, men uttryck påvisas också i andra delar av immunsystemet [10]. Kopplingen mellan AIRE-proteinet och syndromets manifestationer är inte känd, men baserat på sekvensjämförelser är proteinet troligen en transkriptionsfaktor [11]. Hos de flesta studerade patienter har homozygota eller sammansatt heterozygota mutationer beskrivits. De fall där bara en muterad al-

lel har kunnat påvisas har antagits vara förenade med samtliga mutationer, t ex i genens promotorregion. Möjligheten att vissa mutationer i AIRE-genen ärvs dominant har dock beskrivits [12].

Fyrtiotvå olika mutationer har påvisats hittills [13]. En mutation (R257X), där aminosyran arginin i position 257 ersatts av ett stoppkodon, som ger upphov till ett förkortat protein, har identifierats hos 89 procent av de finska haplotyperna [14]. Denna mutation förekommer också hos patienter av annat etniskt ursprung. Mutationsanalys möjliggör idag diagnos i cirka 90 procent av fallen men ger inte information om vilka manifestationer som patienterna har eller kommer att få. I de fall då APS I misstänks men kända mutationer inte kan påvisas är analys av autoantikroppar associerade med APS I av betydelse.

AIRE-genen hos mus har nyligen klonats, vilket möjliggjort produktion av knockoutmöss, vilka kommer att hjälpa oss att förstå AIRE-genens roll vid APS I. Knockoutmössen har tagits fram i professor Leena Peltonens laboratorium och analyserats i samarbete med bl a Uppsala [4]. Hos möss uttrycks AIRE i de epiteliala celler i tymusmärgen som är inblandade i den negativa selektionen av omogna T-celler, vilket tyder på att AIRE är av betydelse för utvecklingen av immunologisk tolerans för kroppsegna organspecifika antigener [6].

### Autoantikroppar för diagnostik

Betydelsen av autoantikroppar vid autoimmuna sjukdomar där målorganet destrueras, exempelvis 21-hydroxylasantikroppar vid Addisons sjukdom, är inte klarlagd, men analys av autoantikroppar är till stor hjälp vid diagnostik. Autoantikroppar vid organspecifik autoimmunitet är nästan undantagslöst riktade mot intracellulära enzymer, vilka oftast har en nyckelfunktion i den vävnad som förstörs och vilka som regel också uttrycks vävnadsspecifikt. Vid exempelvis Hashimotos tyreoidit är autoantikropparna riktade mot det jodinerande enzymet i sköldkörteln, tyreoperoxididas [15]. Autoantikropparnas roll vid icke-destruktiv autoimmunitet, t ex Graves' tyreotoxikos och myasthenia gravis, är betydligt lättare att förstå, då dessa påverkar målvävnadens funktion genom att endera stimulera eller blockera cellytereceptorerna. Denna form av autoimmunitet är inte sällan associerad med tymom.

Vi har i flera studier av patienter med APS I visat att syndromet är förenat med förekomst av antikroppar mot intracellulära enzymer av två typer, dels enzymer i steroidproduktionen, dels enzymer som ingår i syntesen av neurotransmittorer. Antikroppsanalys är ett enkelt och snabbt sätt att ställa diagnosen APS I. Den genetiska diagnostiken är på grund av det stora antalet mutationer mer tidskrävande och missar fortfarande drygt 10 procent av patienterna. Mutationsanalys är dock av stort värde när antikroppar helt saknas och misstanken om APS I ändå är stor. Flera av antikropparna predicerar med relativt hög grad av säkerhet olika delkomponenter vid APS I.

Hypoparatyreoidism, som är den vanligaste och kanske mest urskiljande endokrina komponenten i syndromet, utgör emellertid ett undantag, eftersom ett specifikt autoantigen ännu inte har identifierats. I en studie av 90 nordiska patienter med APS I saknade 8 individer helt någon av tio analyserade antikroppar [16]. Samtliga 8 patienter hade både Candidainfektion och hypoparatyreoidism, och hos 5 av patienterna utgjorde dessa de enda manifestationerna. För att säkerställa att det inte rörde sig om något annat tillstånd gjordes mutationsanalys, som bekräftade diagnosen APS I i samtliga fall. Resultaten pekar på att det finns ett hittills oidentifierat autoantigen i paratyreoidea, och när detta har identifierats

## II Fakta 2

### Kliniska manifestationer vid APS I

#### Endokrina

- Mb Addison
- hypoparatyreoidism
- hypotyreos
- gonadinsufficiens
- insulinberoende diabetes
- parietalcellsatrofi

#### Icke-endokrina

- kronisk mukokutan Candidainfektion
- alopeci
- kroniskt aktiv hepatit
- malabsorption
- vitiligo
- keratopati
- emaljdefekter
- trumhinneförkalkningar
- nageldystrofi

## II Fakta 3

### Diagnostik av APS I

Analys av dessa tre autoantikroppar identifierar merparten av patienterna:

- 21-hydroxylasantikroppar
- SCC-antikroppar
- AADC-antikroppar

Mutationsanalys görs i andra hand

kommer sannolikt den serologiska diagnostiken att få ännu större betydelse.

### Kliniska manifestationer

Fenotyperna vid APS I och II kännetecknas av olika kombinationer av sjukdomar i endokrina respektive icke-endokrina organ (Tabell I). Kronisk mukokutan Candidainfektion i tidiga barnår utgör alltid en varningssignal för APS I. Svampinfektionen föregår ofta de övriga manifestationerna och bör leda till undersökning av binjurebarks- och paratyreoidea-funktioner liksom av övriga möjliga delkomponenter i syndromet.

I studien av 90 finska, svenska och norska patienter med APS I varierade antalet sjukdomsmanifestationer per individ mellan en och åtta, med fyra delkomponenter som vanligaste kliniska fynd [16]. Merparten av syndromets manifestationer är inte livshotande, men Addisonkris är liksom hypokalcemisk kris allvarliga komplikationer och utgör kända dödsorsaker [2]. Hos flera familjer i det finsk-svensk-norska materialet har det funnits äldre syskon som dött i unga år under omständigheter som retrospektivt misstänks vara en del i ett

odiagnostiserat APS I, exempelvis kramper som inte svarat på sedvanlig behandling. Detta liksom variationen i sjukdomsbild vid APS I gör det sannolikt att det finns odiagnostiserade fall av sjukdomen. En annan allvarlig följd av APS I är kroniskt aktiv (autoimmun) hepatit, som kan leda till leversvikt och död [2]. Diabetisk ketoacidosis finns också bland rapporterade dödsorsaker vid APS I. En av de svenska patienterna gick vid 22 års ålder ad mortem i dissekerande aortaaneurysm. PAD på aortavävnaden visade att aneurysmet sannolikt uppstått på basen av cystisk medianekros. Ingen kronisk inflammation noterades i aortavävnaden. Det eventuella sambandet mellan patientens autoimmuna polyglandulära syndrom och aortaaneurysmet är därför oklart.

### Binjurebarksinsufficiens och gonadinsufficiens

Binjurebarksinsufficiens och hypoparatyreoidism är de vanligaste endokrina rubbningarna vid APS I (Tabell I). Binjurebarksinsufficiens vid APS I är förenad med förekomst av autoantikroppar riktade mot enzymer i steroidsyntesen – dels mot 21-hydroxylas, dels mot det sidokedjeklyvande enzymet (side chain cleavage enzyme, SCC). Liksom vid flera andra APS I-manifestationer föregår oftast autoantikroppar utvecklingen av klinisk sjukdom. Studier av det nordiska patientmaterialet har visat att autoantikroppar mot 21-hydroxylaset och SCC är prediktorer för Addisons sjukdom [16].

Hög förekomst av antikroppar mot SCC kan förklara varför autoimmun gonadinsufficiens är betydligt vanligare vid APS I än vid isolerad Addisons sjukdom förvärvat i vuxenlivet [17]. Autoimmun gonadinsufficiens vid APS I är mindre vanlig hos män än hos kvinnor (Tabell I), vilket har tillskrivits blod-testisbarriärens skyddande effekt mot autoimmunt angrepp. Upptäckten av SCC-antikroppar har även hjälpt till att identifiera de kvinnor med prematur ovariell insufficiens hos vilka sjukdomen har en autoimmun genes.

### Hypoparatyreoidism

Autoimmun hypoparatyreoidism har ansetts vara en del av APS I, även om den förekommer isolerad [2]. I en studie [18] påvisades år 1996 autoantikroppar riktade mot paratyreoidea extracellulära kalciumreceptor vid förvärvat hypoparatyreoidism. Detta fynd har emellertid inte kunnat verifieras, vare sig i våra studier av de nordiska patienterna eller i andra studier, vilket gör att frågan om förekomsten av ett annat och ännu inte identifierat APS I-associerat antigen i paratyreoidea har uppkommit.

Kortisol har kalciumsänkande effekt. Vid diagnostiserad APS I hos en patient kan hypokalcemi orsakad av hypoparatyreoidism maskeras av kortisolbrist. När kortisolsubstitution påbörjas kommer parathormonbristen att demaskeras med hypokalcemi som följd. Uttalat låga nivåer av kalcium i serum kan orsaka generella kramper, och bestående hypokalcemi kan ge upphov till katarakt. Hypokalcemi vid hypoparatyreoidism behandlas med D-vitaminmetaboliter, 1-hydroxikolekalciferol eller 1,25-dihydroxikolekalciferol. Till skillnad från vid andra orsaker till hypoparatyreoidism kan dosbehovet av oklar anledning variera avsevärt över tid. För att undvika hypo- eller hyperkalcemi är det därför nödvändigt med täta kontroller av albuminkorrigerat eller joniserat kalcium. Hyperkalcemi kan leda till kvarstående sänkning av koncentrationsförmågan i njurtubuli. Parathormontillförsel har försöksvis prövats vid hypoparatyreoidism av olika genes och ter sig som ett attraktivt framtida alternativ för behandling av denna sjukdom [19].

### Diabetes

Diabetes vid APS I debuterar senare i livet än klassisk autoimmun typ 1-diabetes. Antikroppar mot GAD 65, som ju är

**ANNONS**

**ANNONS**

**ANNONS**

**ANNONS**



Figur 1 A. Paronykier orsakade av Candidainfektion vid APS I.



Figur 1 B. Oral Candidainfektion.



Figur 2. Alopecia areata vid APS I.

ett huvudantigen vid klassisk typ 1-diabetes, förekom hos drygt en tredjedel av individerna med APS I i det nordiska patientmaterialet, trots att en mycket liten andel av patienterna (13 procent) hade utvecklat manifest diabetesjukdom. Hos patienter med APS I utvecklas dock diabetes betydligt senare än många av de andra endokrina manifestationerna, och det är möjligt att diabetesprevalensen kommer att stiga i takt med att denna grupp av patienter numera når allt högre ålder. Antikropparna vid de två formerna av diabetes har visats vara riktade mot olika epitoper på GAD 65 [20], vilket möjligen avspeglar skillnaden med avseende på klinisk korrelation till diabetesjukdomen.

Autoantikroppar mot ett protein besläktat med tyrosinofosfataser förekommer frekvent hos patienter med isolerad typ 1-diabetes men kan detekteras endast hos en liten del av APS I-patienterna med diabetes [16].

### Candidainfektion

Kronisk mukokutan Candidainfektion hos en patient bör leda till undersökning av om APS I föreligger. Candidaangreppet, som främst ger upphov till ytliga infektioner med paronyki (Figur 1 A) och infektion i munhålan liksom munvinkelragader (Figur 1 B), kan börja tidigt i barndomen och föregår oftast de övriga manifestationerna av syndromet [2].

Om screening för APS I inte ger positivt utfall hos en patient med kronisk mukokutan Candidainfektion bör undersökningen upprepas med jämna mellanrum. Behandling med ketokonazol eller besläktade preparat brukar kunna ha viss

effekt på den mukokutana Candidainfektionen, men tillståndet är svårbehandlat och recidiverar närmast regelmässigt. Specifika kycklingantikroppar mot Candida kan komma att bli ett terapeutiskt hjälpmedel i framtiden, eftersom nuvarande behandling är behäftad med biverkningar. Bland dessa kan leverpåverkan av ketokonazol göra det svårt att upptäcka en debuterande autoimmun hepatit. Långtidsprofylax mot oral Candidainfektion kan vara speciellt angelägen, eftersom kronisk infektion eventuellt kan disponera för ökad förekomst av slemhinne-cancer i munhålan hos denna patientgrupp [2].

### Tarmpåverkan

Malabsorption är en manifestation av APS I som inte sällan ger de drabbade patienterna besvärande symtom i form av diarré och steatorré. Tarmsymtomen kommer ofta intermitterant, och förstoppning kan också ingå i den kliniska bilden. I det nordiska patientmaterialet hade drygt 20 procent av patienterna intestinal dysfunktion. Malabsorptionstillståndet kan leda till nedsatt upptag av peroralt tillfört kortisol och D-vitaminmetaboliter, vilket kan orsaka Addisonkris och hypokalcemisk kris och göra parenteral tillförsel av medicinering nödvändig.

Vi har tidigare visat att tryptofanhydroxylas (TPH) – ett bioproteinberoende enzym som är hastighetsreglerande i biosyntesen av serotonin – är ett antigen som är associerat med tarmsjukdom vid APS I [21]. Antikropparna hade en kraftigt hämmande effekt på enzymaktiviteten in vitro. I duodenalbiopsier från patienter med APS I kunde inga TPH-positiva enterokromaffina celler återfinnas [21]. Behandling med cyklosporin A av en APS I-patient med livshotande tarmsjukdom gav klinisk remission och repopulation i tarmslemhinnan av TPH-innehållande serotoninproducerande enterokromaffina celler.

### Leversjukdom – autoimmun hepatit

Kroniskt aktiv (autoimmun) hepatit är en allvarlig följd av APS I, och tillståndet kan utvecklas till fulminant leversvikt [2]. CYP 1A2, ett cytokrom P-450-enzym som är aktivt i läkemedelsmetabolismen, och aromatiskt aminosyradekarboxylas (AADC), som deltar i syntesen av serotonin och dopamin, har båda visats vara levercellsantigener vid APS I [22]. Det är väsentligt att patienter med APS I regelbundet följs upp med kontroll av leverenzymerna, i första hand ASAT, ALAT och  $\gamma$ -GT.

Vid misstanke om autoimmun hepatit måste leverbiopsi utföras och vid positivt utfall behandling med steroider och azatioprin inledas. Steroidbehandling av barn resulterar ofta i tillväxthämning, som upphör först om leversjukdomens ak-

tivitetsgrad möjliggör dossänkning eller utsättning av steroiderna. Det föreligger en hög recidivrisk, och patienterna brukar få behålla underhållsbehandling med azatioprin.

## Vitiligo och alopeci

Hudmanifestationer förekommer vid flera autoimmuna sjukdomar. Förutom kutan Candidainfektion är vitiligo och alopeci kända delkomponenter vid APS I. I motsats till flera andra manifestationer vid APS I behöver alopeci och vitiligo omfatta endast delar av de påverkade organen, något som kan reflektera den stora regenerationsförmågan hos hud och hårfolliklar.

Vitiligo kännetecknas av nedsatt pigmentproduktion som följd av avsaknad av melanocyter i huden. Det är välkänt att vitiligo ofta förekommer tillsammans med autoimmuna sjukdomar som insulinberoende diabetes, pernicios anemi, Addisons sjukdom och Hashimototyroidit. Vitiligo har tidigare rapporterats förekomma hos upp till 15 procent av patienter med APS I. Nyligen har transkriptionsfaktorn SOX 10 påvisats som autoantigen hos APS I-patienter med vitiligo [23]. Autoantikroppar mot SOX 10 kan påvisas även hos en mindre grupp av patienter med isolerad vitiligo, vilket styrker detta autoantigens roll vid utvecklingen av vitiligo. SOX 10 i melanocyter har också visats vara ett utmärkt antigen för tumörimmunologisk terapi vid malignt melanom [24].

Alopecia areata kännetecknas av fläckvis håravfall, vanligen på huvudet (Figur 2). Hårväxten återkommer ofta efter en tid, men i svårare fall kvarstår hårförlusten. Håravfallet kan också omfatta hela huvudet, alopecia totalis, eller hela kroppen, alopecia universalis. Det faktum att alopecia areata förekommer tillsammans med autoimmuna åkommor styrker antagandet om en autoimmun etiologi bakom tillståndet. Autoantikroppar mot hårfolliklar har också påvisats hos patienter med alopecia areata. Av de nordiska APS I-patienterna hade en tredjedel alopeci [16], och antikropsstudier visade förekomst av autoantikroppar mot hårfolliklar och en korrelation mellan dessa och alopecia totalis [25]. Fortsatta studier av alopeci vid APS I har visat att tyrosinhydroxylas (TH) är ett autoantigen vid alopecia areata. Tyrosinhydroxylas ingår i den grupp av enzymer som är aktiva i biosyntesen av neurotransmittorer.

## Njurpåverkan

Hos vissa patienter med APS I är periodisk hypokalemi, orsakad av kaliumförluster i urinen, ett påtagligt kliniskt problem. Hypokalemin leder till behov av kaliumsubstitution, ibland med höga doser. Mekanismen bakom kaliumförlusterna är inte klarlagd, men preliminära resultat visar att serumantikroppar från patienter med APS I har affinitet till tubulusstrukturer i vävnadssnitt från njure. Fyndet talar för att autoimmuna mekanismer relaterade till elektrolyttransport i njurtubuli ligger bakom kaliumförlusterna.

## Hypertoni

APS I kan hos vissa patienter vara förenad med svårbehandlad hypertoni som debuterar i unga år. Mekanismen bakom denna är inte känd, men autoantikroppar mot njurvävnad har, som nämnts ovan, kunnat påvisas, och genesen kan därför vara autoimmun även till detta tillstånd.

## Djurmodeller och tolerans

Identifieringen av mutationer i AIRE-genen som orsak till APS I har givit möjlighet att skapa en djurmodell med samma genetiska defekt som hos patienterna [4, 5]. Dessa knock-outmöss utvecklar autoimmunitet, men dessvärre inte samma kliniska bild och inte heller samma autoantikroppar som patienterna. AIRE uttrycks både centralt i tymus och i perifer

lymfoid vävnad. I tymus tycks inte den negativa selektionen av T-celler riktade mot kroppsegna organspecifika autoantigener ske [5, 6], men även den perifera toleransen verkar vara defekt med en ökad presentation av antigen till T-celler hos mössen [4]. Det återstår mycket arbete innan vi förstår AIRE-gens funktion och har lärt oss hur vi ska påverka den för att exempelvis kunna inducera immunologiska reaktioner mot tumörer.

## Regelbunden, livslång uppföljning

Kunskap om delkomponenter och naturalförlopp vid APS I är viktig för utredningen och uppföljningen av patienterna med denna svåra autoimmuna sjukdom. Analys av antikroppar mot vävnadsantigener kan användas för diagnos liksom för prediktion av sjukdomsmanifestationer. Vid utredning av APS I kompletteras mutations- och antikropsanalys varandra, men de serologiska metoderna är både snabbare och billigare. De ger dessutom prediktiv information och är därigenom mer lämpade för screening. Antikropsanalys, liksom mutationsanalys, missar omkring 10 procent av patienterna, men när paratyreoideaantigenet har identifierats borde denna siffra sjunka.

APS I debuterar tidigt i livet, och nya delkomponenter kan hela tiden uppkomma. Inom samma familj kan olika kliniska bilder förekomma. Det är därför viktigt med regelbunden och livslång uppföljning av APS I-patienter och deras familjemedlemmar. Det är också viktigt att tänka på denna diagnos hos barn som har långdragna Candidainfektioner.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## Referenser

- Anon P, Myllarniemi S, Sipilä 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.
- Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann* 1980;9:154-62.
- Ramsey C, Winqvist O, Puhakka L, Halonen M, Moro A, Kämpe O, et al. Aire deficient mice develop multiple features of APECED phenotype and show altered immune response. *J Hum Mol Genet* 2002; 11:397-409.
- Anderson MS, Venanzi ES, Klein L, Chen Z, Berzins SP, Turley SJ, et al. Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein. *Science* 2002;298:1395-401.
- Liston A, Lesage S, Wilson J, Peltonen L, Goodnow CC. Aire regulates negative selection of organ-specific T cells. *Nat Immunol* 2003;4(4):350-4.
- 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, Devoto M, Cao A, Scott HS, et al. A common mutation in Sardinian autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients. *Hum Genet* 1998; 103:428-34.
- An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. The Finnish-German APECED Consortium. *Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy*. *Nat Genet* 1997;17:399-403.
- Björns P, Peltö-Huikko M, Kaukonen J, Aaltonen J, Peltonen L, Ulmanen I. Localization of the APECED protein in distinct nuclear structures. *Hum Mol Genet* 1999;8:259-66.
- Halonen M, Eskelin P, Myhre AG, Perheentupa J, Husebye ES, Kämpe O, et al. AIRE mutations and human leukocyte antigen genotypes as determinants of the autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2568-74.
- Björns P, Halonen M, Palvimo JJ, Kolmer M, Aaltonen J, Ellonen P, et al. Mutations in the AIRE-gene: effects on subcellular localisation and transactivation function of the autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy protein. *Am J Hum Genet* 2000;66:378-92.
- Söderbergh A, Myhre AG, Ekwall O, Gebre-Medhin G, Hedstrand H, Landgren E, et al. Prevalence and clinical associations of ten defined autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:557-62.
- Winqvist O, Gustafsson J, Rorsman F, Karlsson FA, Kämpe O. Two different cytochrome P450 enzymes are the adrenal antigens in autoimmune polyendocrine syndrome type I and Addison's disease. *J Clin Invest* 1993;92:2377-85.
- Li Y, Song YH, Rais N, Connor E, Schatz D, Muir A, et al. Autoantibodies to the extracellular domain of the calcium sensing receptor in patients with acquired hypoparathyroidism. *J Clin Invest* 1996; 97:910-4.
- Björk E, Velloso LA, Kämpe O, Karlsson FA. GAD autoantibodies in IDDM, stiff-man syndrome, and autoimmune polyendocrine syndrome type I recognize different epitopes. *Diabetes* 1994;43:161-5.
- Ekwall O, Hedstrand H, Grimelius L, Haavik J, Perheentupa J, Gustafsson J, et al.

- Identification of tryptophan hydroxylase as an intestinal autoantigen. *Lancet* 1998;352:279-83.
22. Gebre-Medhin G, Husebye ES, Gustafsson J, Winqvist O, Goksoyr A, Rorsman F, et al. Cytochrome P450A2 and aromatic L-amino acid decarboxylase are hepatic autoantigens in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *FEBS Lett* 1997; 412:439-45.
  23. Hedstrand H, Ekwall O, Olsson MJ, Landgren E, Kemp EH, Weetman AP, et al. The transcription factors SOX9 and SOX10 are vitiligo autoantigens in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Biol Chem* 2001;276:35390-5.
  24. Khong HT, Rosenberg SA. The Waardenburg syndrome type 4 gene, SOX10, is a novel tumor-associated antigen identified in a patient with a dramatic response to immunotherapy. *Cancer Res* 2002; 62:3020-3.
  25. Hedstrand H, Perheentupa J, Ekwall O, Gustafsson J, Michaëlsson G, Husebye E, et al. Antibodies against hair follicles in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Invest Dermatol* 1999;113:1054-8.

I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://lartarkiv.lakartidningen.se>  
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad

## ANNONS

### SUMMARY

Autoimmune polyglandular syndrome type I (APS I) is an autosomal recessive disorder characterized by a combination of autoimmune manifestations affecting endocrine and non-endocrine organs. APS I usually presents in childhood. The three most common manifestations are chronic mucocutaneous candidiasis, hypoparathyroidism and Addison's disease. At least two of these must be present to fulfill the diagnostic criteria of this syndrome. The spectrum of other associated diseases includes gonadal insufficiency, alopecia, vitiligo and chronic active hepatitis. APS I is caused by a mutation in the AIRE-gene (autoimmune regulator) located on chromosome 21. Analysis of specific autoantibodies against intracellular enzymes, particularly enzymes in the synthesis of steroids and neurotransmitters, can be used in the diagnosis of APS I and to predict different manifestations of the disease.

**Jan Gustafsson, Mohammad Alimohammadi, Olof Ekwall, Gennet Gebre-Medhin, Maria Halldin-Stenlid, Håkan Hedstrand, Eva Landgren, Thomas Nilsson, Fredrik Rorsman, Filip Sköldberg, Ola Winqvist, Olle Kämpe**  
Correspondence: Jan Gustafsson, Akademiska barnsjukhuset, SE-751 85 Uppsala, Sweden ([jan.gustafsson@kbh.uu.se](mailto:jan.gustafsson@kbh.uu.se))