



# **Poliendocrinopatía auto inmune, candidiasis y distrofia ectodérmica A P E C E D**

**Dra Elma Nievas  
Dr. Matías Oleastro**

Servicio de Inmunología y Reumatología  
Hospital Nacional de Pediatría  
"Prof. Dr. Juan P Garrahan"  
Buenos Aires, Argentina

**2<sup>das</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología  
en Pediatría  
Rosario, Santa Fe**

## PACIENTE 1

O.L

Sexo: femenino

Edad actual: 4 años y 5 meses

Procedencia: Salta

Antecedentes Perinatológicos:

RNT -PAEG

Antecedentes Patológicos:

- 6 meses: neumonía
- 8 meses: muguet persistente ( fluconazol)- diarrea intermitente
- 21 meses: muguet sin respuesta a nistatina- diarrea por *criptosporidium parvum*

Esquema Vacunatorio:

Completo para la edad. No presentó complicaciones

Antecedentes Familiares:

No consanguinidad – padres y 2 hermanos sanos

Derivada a H. Garrahan por diarrea crónica en estudio a los 2 años de edad

Exámen Físico al ingreso al hospital

Fenotipo agradable. Pálida

Onicomiosis de pulgar de mano derecha.

Faneras: no alopecia

Ausencia de muguet

Leve distensión abdominal. Ausencia de visceromegalias

Murmulo vesicular presente sin asimetrías

Peso : p3 Talla: p3

Exámenes Complementarios al ingreso:

Hb: 10 g/dl Gb: 5480 cél/ml N:38% L:55% M:4% Eo:2% B:0% Plaq: 376 000 cél/ml

Microcitosis- Hipocromía

PMF: negativo Van de Kamer: 3,5 g Cl A1at: 46 ml / 24hs Elastasa MF: >500 ug E/g

Alb: 2,8 g/dl Ac. tran glutaminasa: neg Ac Endomisio: neg

IgG: 4100 mg/dl IgA: 79 mg/dl IgM:101 mg/dl

Motivo de Consulta a Inmunología:

Diarrea crónica + Hipergamaglobulinemia

**Evaluación Inmunológica Inicial:**

Serología HIV: negativo

Linf. Tot: 3066 cél/ml

CD19: 22% (674)

Ac. Antitoxoide tetánico : 0,44 UI/ml

CD3: 76 % (2330 ) CD4: 41% (1257) CD8:35% (1073) CD16/56: 10% CD3/HLA DR: 17%

Test DHR: Estallido respiratorio de neutrófilo comparable con control normal

Evolución durante internación :

Convulsión tónico-clónica generalizada: EEG y TAC cerebral: normales

Calcemia: 5,64 mg/dl

P: 9,7 mg/dl

PTH < 3 pg/ml

**Hipoparatiroidismo**

**Presunción diagnóstica:**

Candidiasis cutáneo- mucosa persistente

Hipoparatiroidismo

Diarrea Intermitente



**APECED**

(L323X373-  
R139X)

Tratamiento: suplementación con calcio + fluconazol ( según requerimiento)

- Linfangiectasia Intestinal

## PACIENTE 2

P.M

Sexo: femenino

Edad : 14 años y 8 meses

Provincia de Bs.As

Antecedentes Perinatológicos:

RNT /PAEG

Vacunación: acorde a edad . Sin complicaciones

Antecedentes Fliares:

Padres sanos con descendencia Hispano-Italiana.

No consanguinidad conocida.

Hermana mayor sana

## Antecedentes Patológicos:

- 5 años: Varicela  
Sme Mononucleosiforme
- 8 años y 5 meses: Internación por espasmo carpopedal. Hipocalcemia-Hiperfosforemia y función renal normal. PTH < 3 µg/ml.
- 9 años: Tiroiditis autoinmune-Hipotiroidismo ( aumento tamaño de gl. Tiroides-Ac. AFM-ATG elevados).
- 10 años: Insuficiencia suprarrenal (hallazgo en controles seriados endocrinológicos)

**10 años:** Consultada por Servicio de endocrinología por presentar síndrome de poliendocrinopatía autoinmune.

Exámen Físico :

BEG- eutrófica

Ausencia de alopecia o distrofia ungueal

Ausencia de muguet u onicomicosis

Resto de exámen físico sin anormalidades

Exámenes Complementarios:

Hb: 12,3 g/dl Gb: 6480 cél/ml N:52% L: 32% M:11% Eo: 5% B:0 Plaq: 303000 cél/ml

Ca: 5 mg/dl P: 8 mg/dl Urea: 28 mg/dl Crea: 0,78 mg/dl PTH: <3ug/ml

TSH: 8,85 T3: 0,5 ng/ml T4: 3,4 ug/ml AFM: 1:6400 ATG:1:1600 ATPO: 40,5

Cortisol: 11,2 mcg/dl ACTH: 227 ug/ml

Eco tiroidea: Tiroides finamente heterogénea y con aumento de tamaño.



## Evaluación Inmunológica

Linfocitos Totales: 3738 cél/ml

CD19: 14%

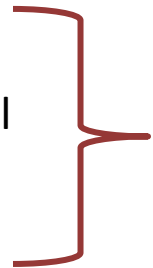
Ig G: 1460 mg/dl      IgA: 154 mg/dl      IgM: 233 mg/dl      IgE: 200 UI/dl

IgG Varicela: positivo      Ac.Antitoxoide tetánico: 0,43 UI/ml

CD3: 80% (2990)    CD4: 40 % (1495)    CD8: 37% (1383)    HLADR/CD3: 7%

CD16/56: 2,7% (100)

- Hipoparatiroidismo
- Insuficiencia Suprarrenal
- Tiroiditis Autoinmune

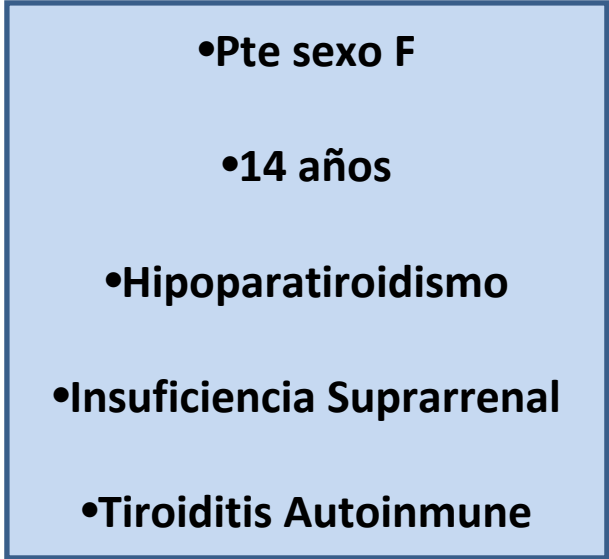
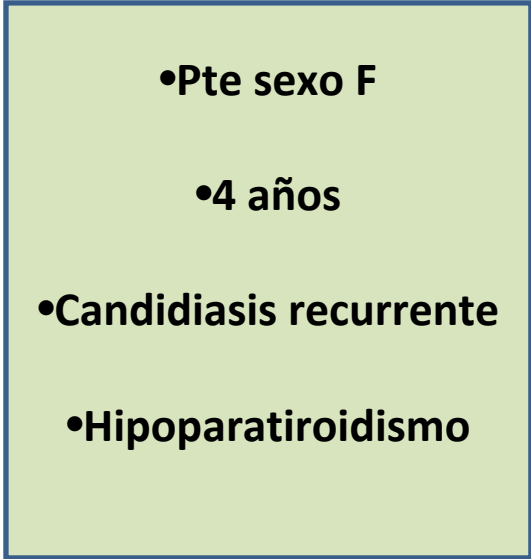


**Sº Poliglandular  
de tipo I**

**Diagnóstico probable.....  
APECED?**

Secuenciación gen *AIRE*: T16M/ L323X373 .

Padres portadores



# A P E C E D

## Definición

**A**utoimmune **P**oly**E**ndocrinopathy

**C**andidiasis

**E**ctodermal **D**istrophy

OMIN 240300

Enfermedad autosómica recesiva

**Primary Immunodeficiency Diseases: an update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency**

Waleed Al-Herz, Aziz Bousfiha, Jean-Laurent Casanova, Helen Chapel, Mary Ellen Conley, Charlotte Cunningham-Rundles, Amos Etzioni, Alain Fischer, Jose Luis Franco, Raif Geha, Lennart Hammarstrom, Shigeaki Nonoyama, Luigi Daniele Notarangelo, Hans Dieter Ochs, Jennifer Puck, Chaim M Roifman, Reinhard Seger and Mimi Tang

➤ Enfermedades por Desregulación Inmune

# A P E C E D

## Definición

**A**utoimmune **P**oly**E**ndocrinopatya

**C**andidiasis

**E**ctodermal **D**istrophy

*SÍNDROME DE POLIENDOCRINOPATÍA AUTOINMUNE TIPO 1*

APS-1

PREVALENCIA	Finlandia	1 / 25000
	Judíos iraníes	1 / 9000
	Noruega	1 / 80000

# A P E C E D

## Definición

**A**utoimmune **P**oly**E**ndocrinopatya

**C**andidiasis

**E**ctodermal **D**istrophy

- ✓ *Proceso AUTOINMUNE*
- ✓ *Proceso INFECCIOSO*
- ✓ *Anomalías DEL DESARROLLO  
(autoimmune?)*

# INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

## Manifestaciones clínicas en general

APECED



EDAD DE PRESENTACIÓN (inicio de las manifestaciones)	
0 - 1 año	30 - 40 %
1 - 5 años	30 - 40 %
5 - 16 años	10 %
> 16 años	20 %

# A P E C E D

## Manifestaciones

### □ CANDIDIASIS CUTÁNEO-MUCOSA CRÓNICA

**Oral**            **100 %**

**Ungeal**        **50 %**

**Cutánea**      **10 %**

Presentación: Puede presentarse desde el nacimiento  
60 % a los 6 años de edad



# A P E C E D

## Manifestaciones

### □ ENDOCRINOPATÍAS AUTOINMUNES (INSUFICIENCIA POLIGLANDULAR)

<b>Paratiroides</b>	Hipoparatiroidismo	8 años
<b>Corteza adrenal</b>	Enfermedad de Addison	12 años
<b>Gónadas F: 60 % M:15 %</b>	Hipogonadismo	
<b>Células <math>\beta</math> páncreas</b>	Diabetes mellitus tipo I	
<b>Células parietales gástricas</b>	Anemia	
<b>Tiroides</b>	Hipotiroidismo	



# **A P E C E D**

## **Manifestaciones**

### **❑ DISTROFIA ECTODÉRMICA**

**Hipoplasia del esmalte dental**

**Distrofia de uñas (Pitting ungeal)**

### **❑ OTRAS**

**Alopecia en parches / vitiligo / queratopatía**

**Áreas de hipopigmentación cutánea**

**Eritema tipo urticaria**

**Vasculitis**

**Hepatitis**

**Enteropatía**

**Hipo - Asplenia**

**Enfermedad respiratoria (?)**

# APECED

## Manifestaciones

### Mucocutaneous candidiasis and autoimmunity against cytokines in APECED and thymoma patients: Clinical and pathogenetic implications

Kai Kisand<sup>1</sup>, Desa Lilić<sup>2</sup>, Jean-Laurent Casanova<sup>3,4</sup>, Pärt Peterson<sup>1</sup>, Anthony Meager<sup>5</sup> and Nick Willcox<sup>6</sup>

**Table 1.** Manifestations of APECED in Finnish patients, adapted from [6, 7]

Manifestation	Mean onset age in years $\pm$ SD	Prevalence	
		At 10 years of age (%)	At 30 years of age (%)
Chronic mucocutaneous candidiasis <sup>a)</sup>	6 $\pm$ 6	70	98
HP <sup>a)</sup>	8 $\pm$ 7	66	85
AD <sup>a)</sup>	12 $\pm$ 8	40	78
Ovarian failure <sup>b)</sup>	15 $\pm$ 7	–	36
Diabetes mellitus	27 $\pm$ 15	1	27
Testicular failure <sup>b)</sup>	28 $\pm$ 10	–	25
Hypothyroidism	27 $\pm$ 10	1	24
Gastritis/pernicious anemia <sup>b)</sup>	22 $\pm$ 12	1	20
Asplenia	Early to late	10	20
Autoimmune hepatitis	7 $\pm$ 4	14	18
Chronic diarrhea	12 $\pm$ 5	10	18
Ectodermal manifestations <sup>c)</sup>			
Alopecia	12 $\pm$ 7	15	38
Vitiligo	15 $\pm$ 11	11	30
Keratitis	6 $\pm$ 4	18	24
Dental enamel dysplasia	Adult teeth only		75
Nail dystrophy			50

<sup>a)</sup> Primary manifestations.

<sup>b)</sup> Manifestations that have been reproduced in Aire-deficient mice.

<sup>c)</sup> From ectodermal manifestations alopecia and vitiligo are most probably caused by autoimmunity (related autoAgs are indicated in Table 2). For dental enamel dysplasia and nail dystrophy, no autoAgs have been identified so far: these manifestations are possibly of developmental origin.

**SISTEMA INMUNE**  
**Respuesta Inmune adaptativa**

**MICROORGANISMOS  
COMENSALES**

**MICROORGANISMOS  
PATOGENOS**

**RESPUESTA INMUNE**  
**Mecanismos efectores**

**SUSTANCIAS  
TOXICAS**

**ESTRUCTURAS  
PROPIAS**  
*Autotolerancia*

**SUSTANCIAS  
ALERGENICAS**

**SISTEMA INMUNE**  
**Respuesta Inmune adaptativa**

MICROORGANISMOS  
COMENSALES

MICROORGANISMOS  
PATOGENOS

**RESPUESTA INMUNE**  
**Mecanismos efectores**

SUSTANCIAS  
TOXICAS

**ESTRUCTURAS  
PROPIAS**  
*Autotolerancia*

SUSTANCIAS  
ALERGENICAS

# INMUNIDAD ADAPTATIVA

## Tolerancia

**DEFINICIÓN:** Es la inducción y mantenimiento de un estado de no respuesta de los LT o LB maduros hacia exo o autoantígenos encontrados en el compartimiento extratímico

### TOLERANCIA CENTRAL

**En timo**

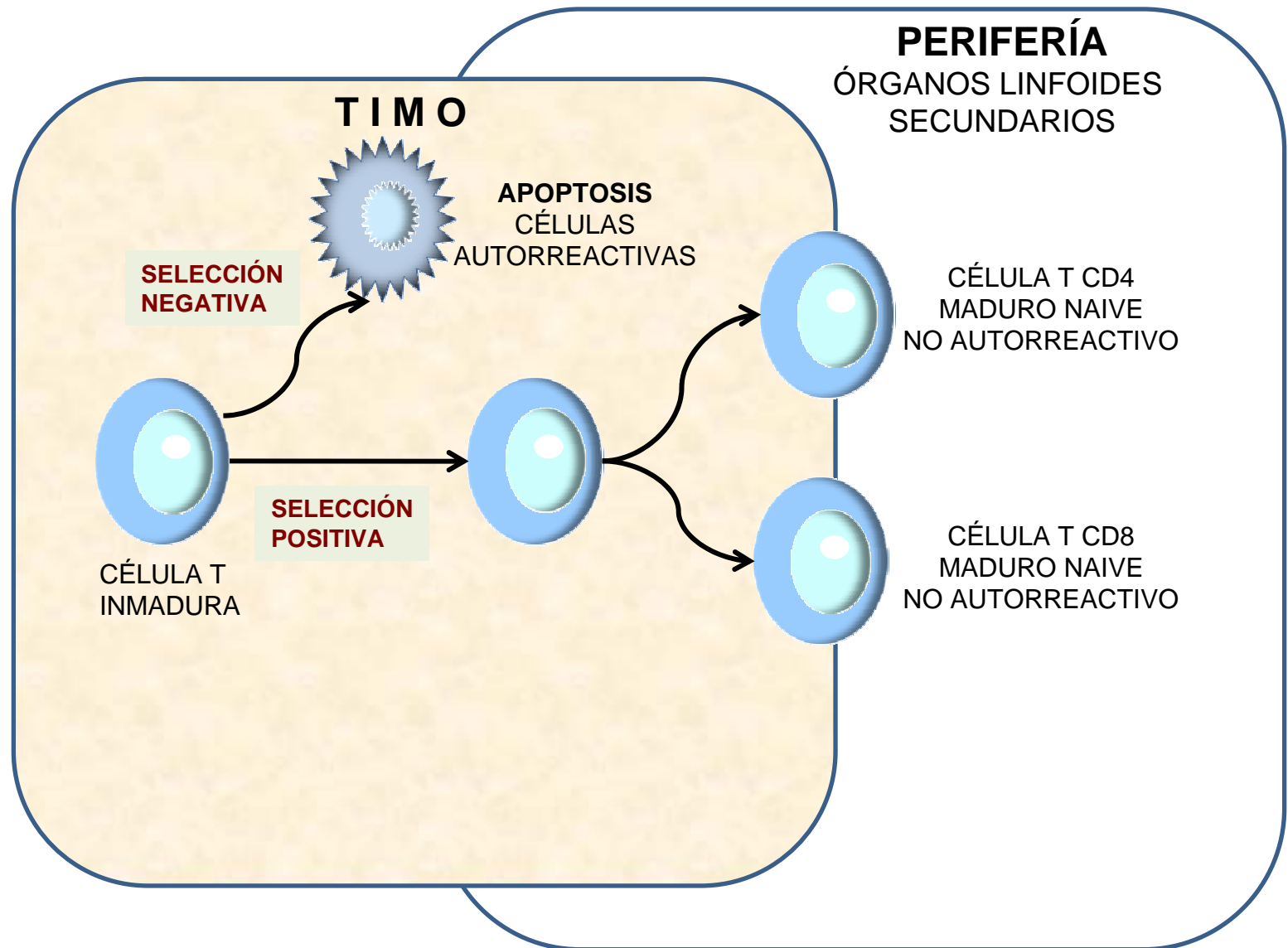
- ***Selección Clonal*** (HLA- TCR)

### TOLERANCIA PERIFÉRICA

**En órganos linfoides secundarios y sangre**

- ***Delección clonal*** (vía Fas)
- ***Supresión activa*** (T reg)
  - ***Ignorancia / anergia***

# TOLERANCIA CENTRAL Y PERIFÉRICA LINFOCITO T



# TOLERANCIA CENTRAL Y PERIFÉRICA LINFOCITO T

PERIFERÍA  
ÓRGANOS LINFOIDES  
SECUNDARIOS

## TIMO



### **AIRE** (Autoimmune regulator)

Factor de transcripción

Regula la expresión de Ag específicos restringido a tejidos propios

Ej. Insulina, de tiroides, de testículo, de ovario, etc

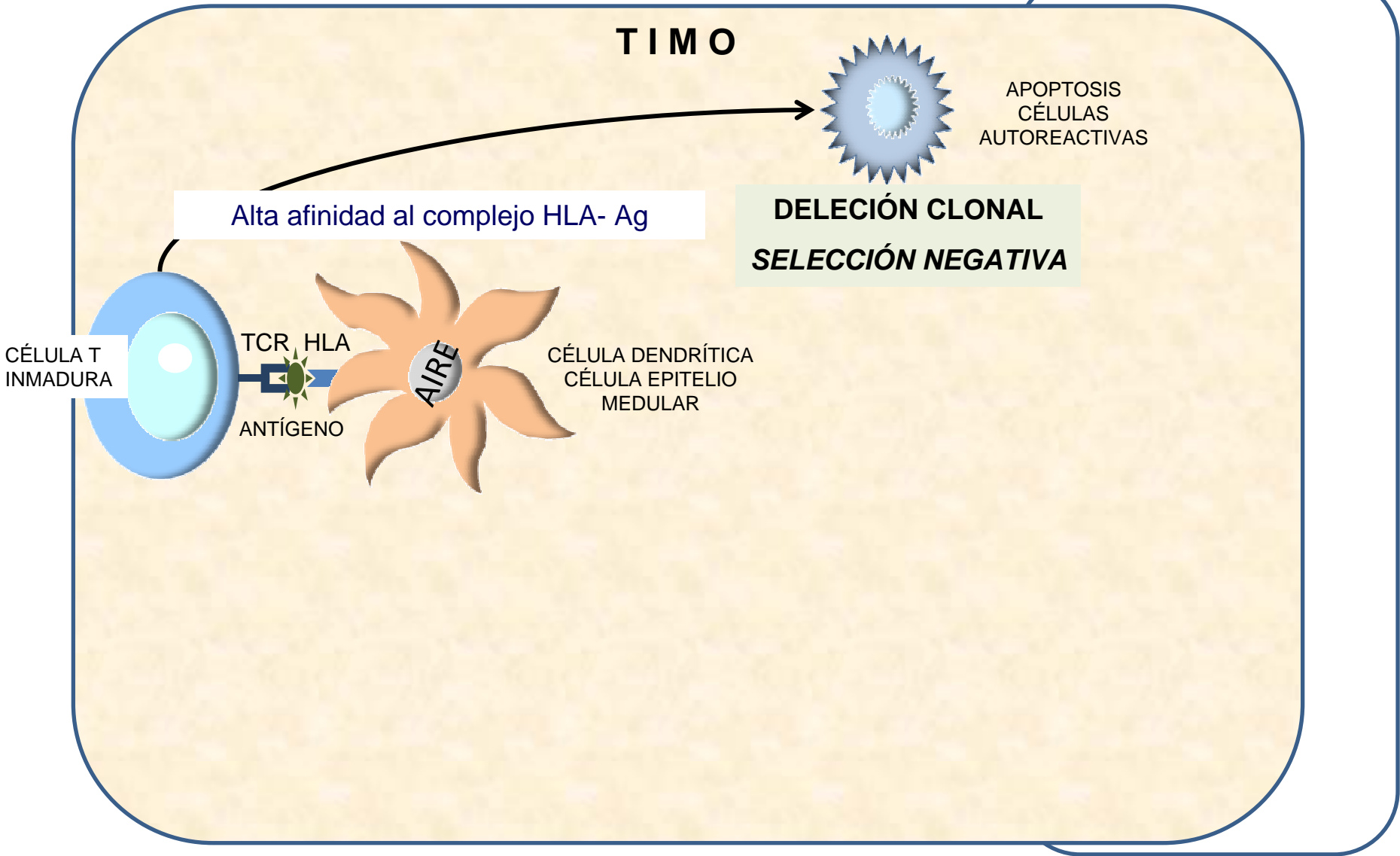
→ Autodelección de linfocitos T autoreactivos

Diferenciación terminal Células epiteliales timicas medulares

Migración intratímica de timocitos

# TOLERANCIA CENTRAL Y PERIFÉRICA LINFOCITO T

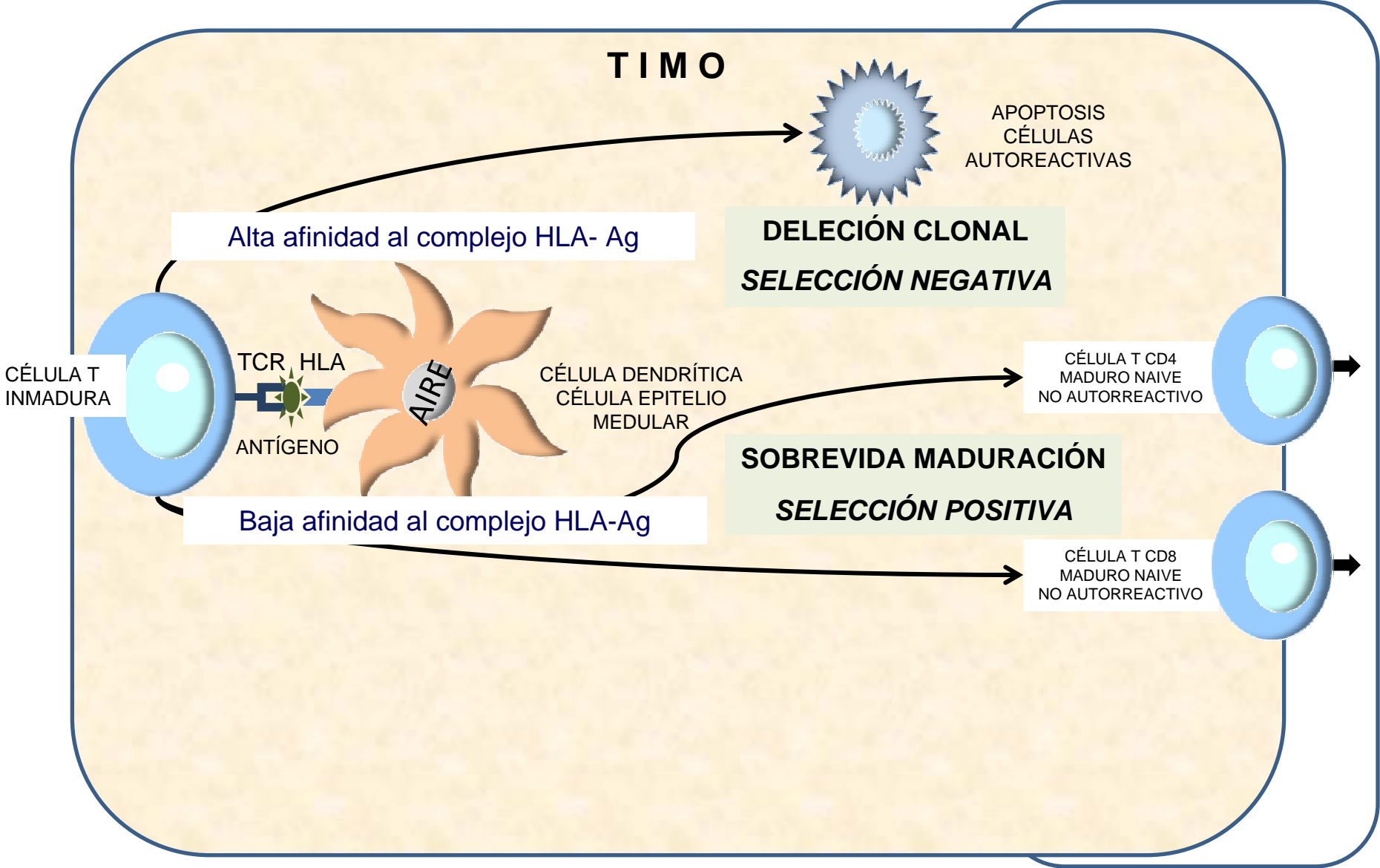
PERIFERÍA  
ÓRGANOS LINFOIDES  
SECUNDARIOS





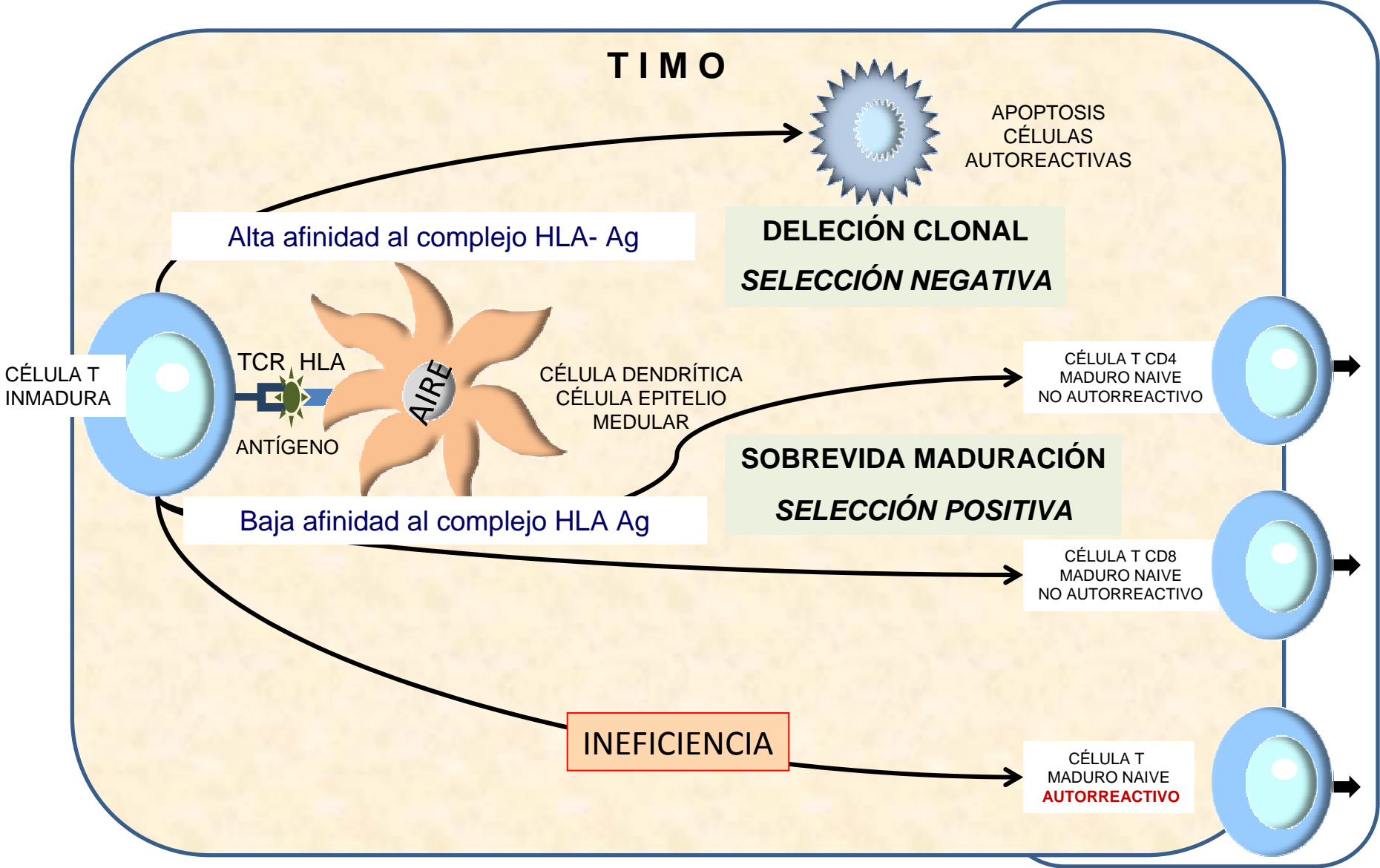
# TOLERANCIA CENTRAL Y PERIFÉRICA LINFOCITO T

PERIFERÍA  
ÓRGANOS LINFOIDES  
SECUNDARIOS

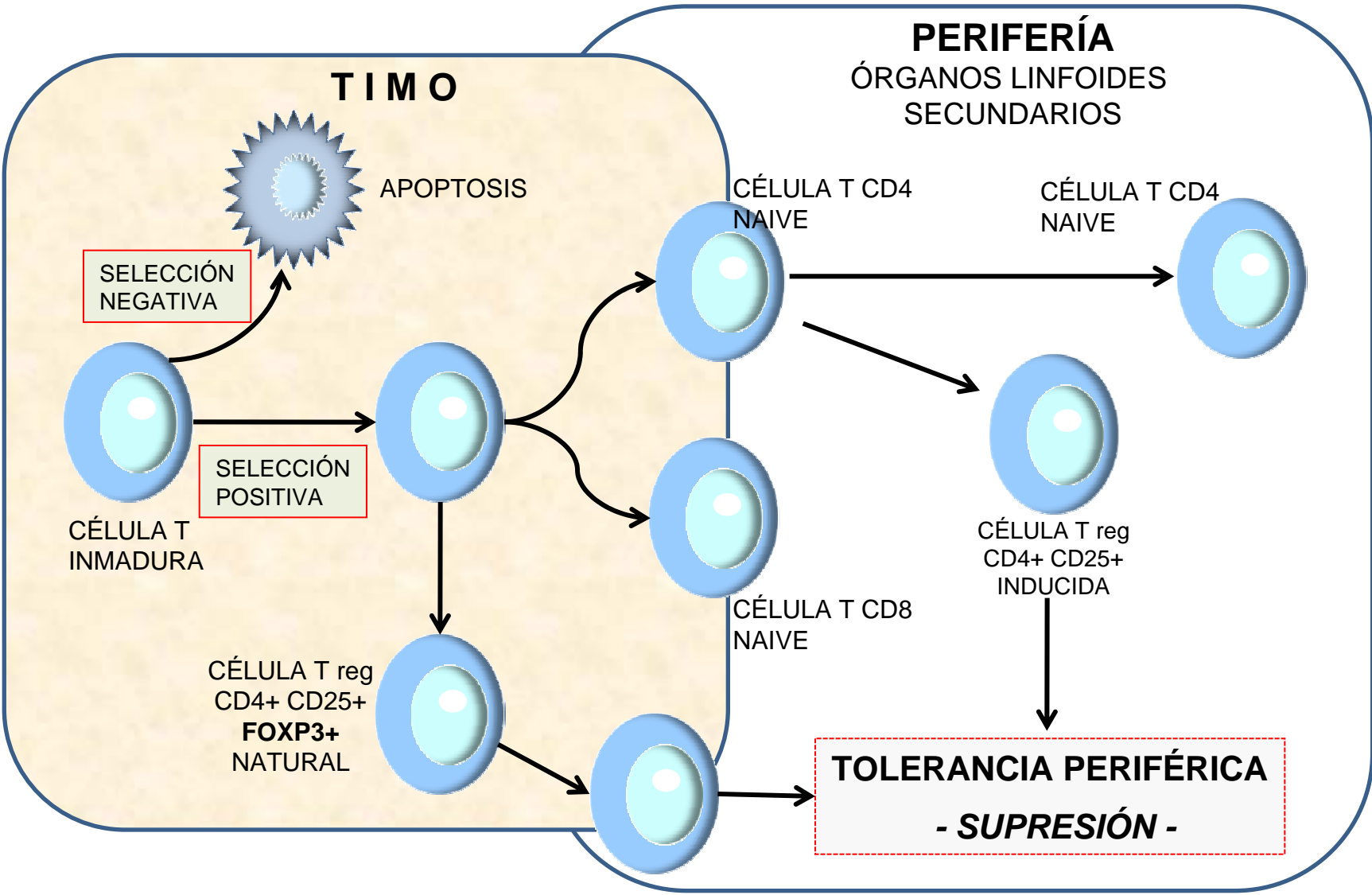


# TOLERANCIA CENTRAL Y PERIFÉRICA LINFOCITO T

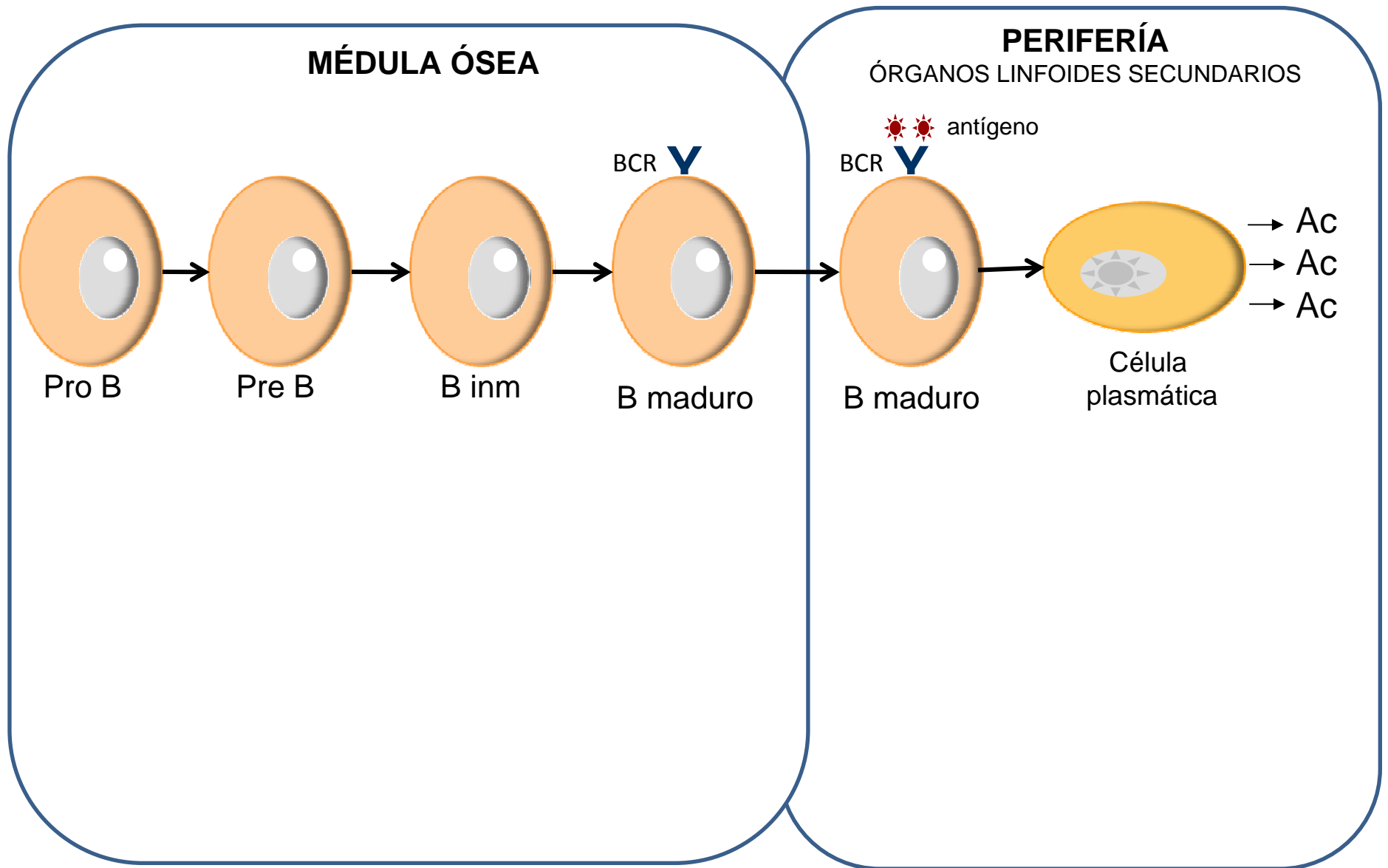
PERIFERÍA  
ÓRGANOS LINFOIDES  
SECUNDARIOS



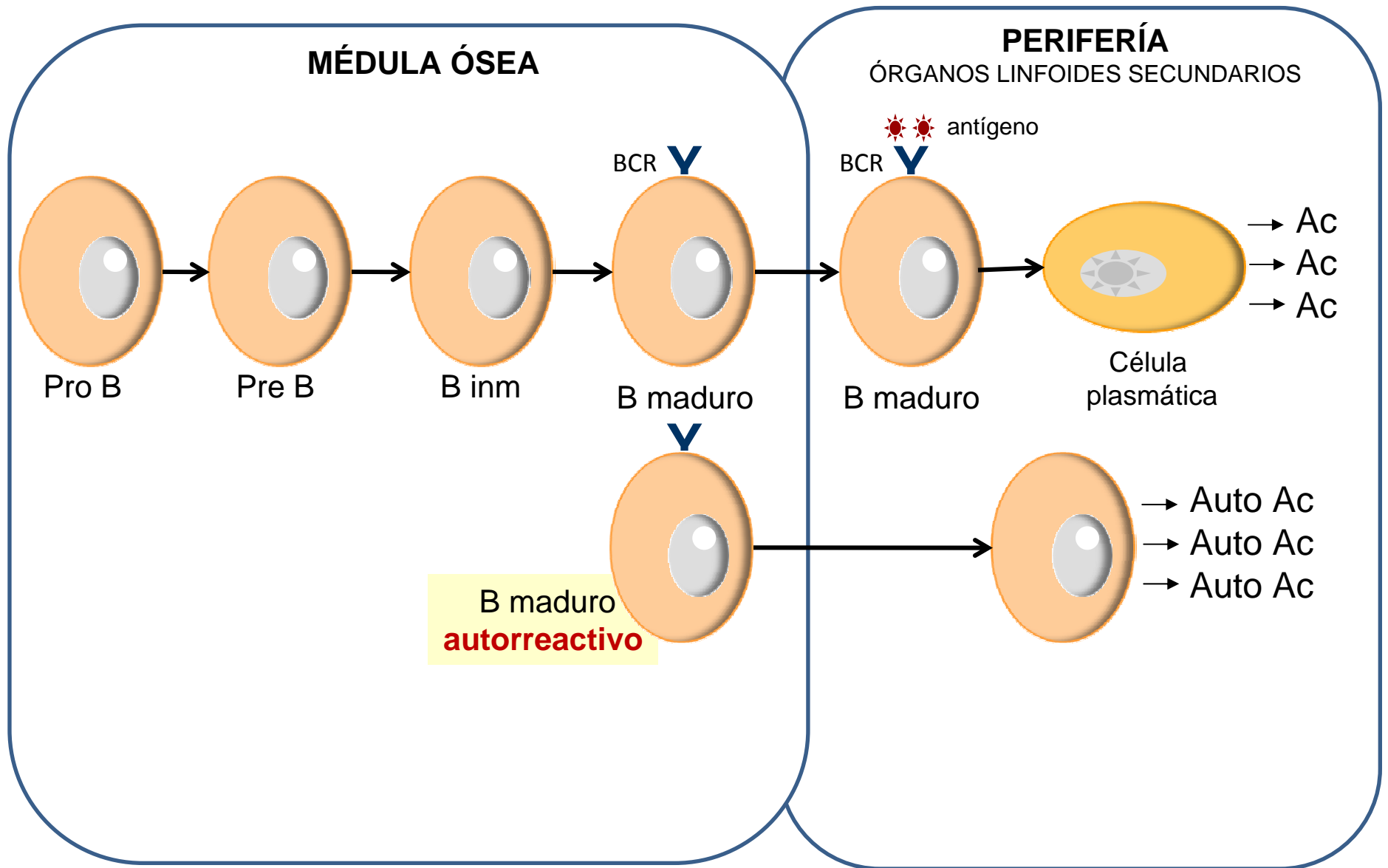
# TOLERANCIA CENTRAL Y PERIFÉRICA LINFOCITO T



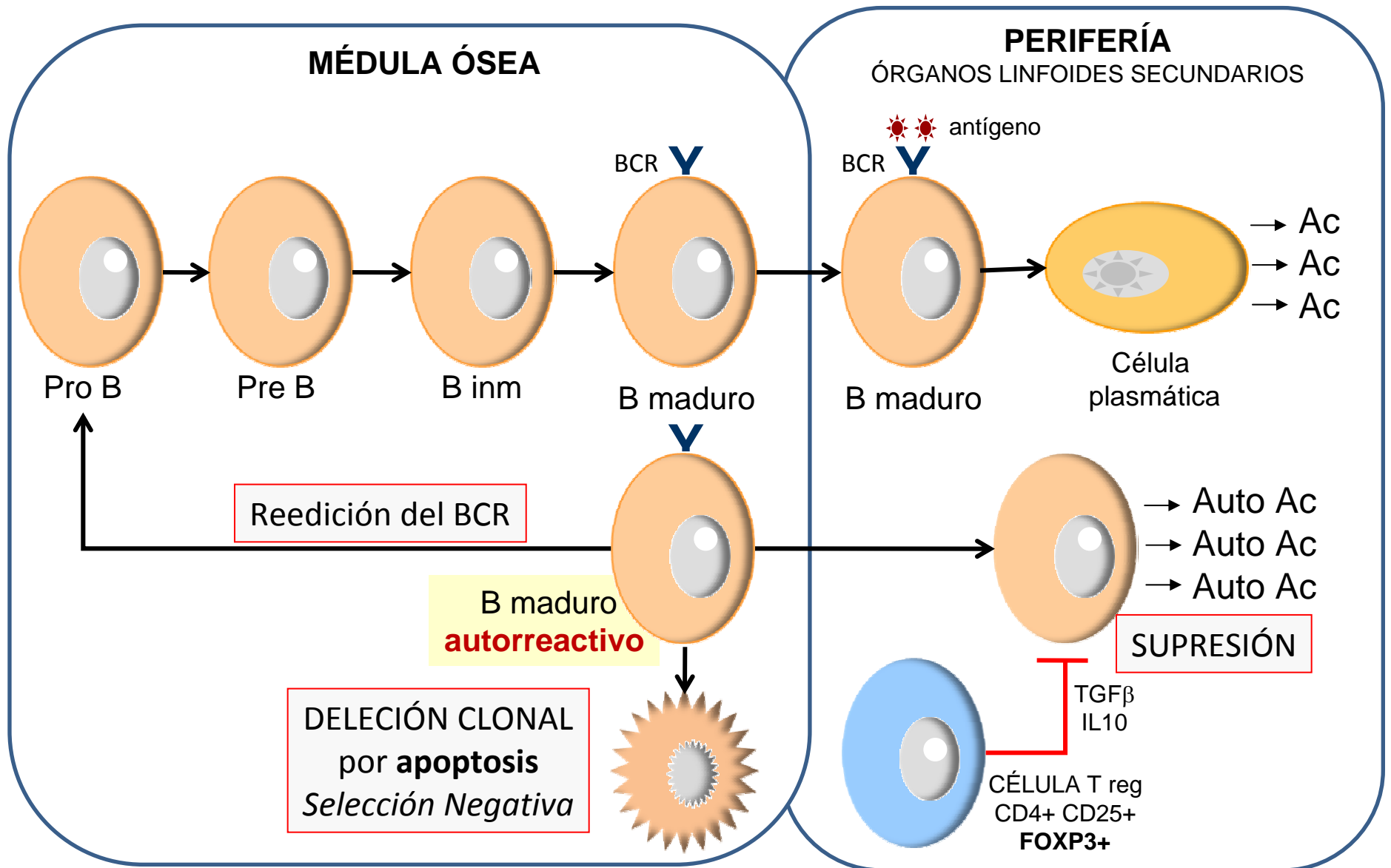
# TOLERANCIA LINFOCITO B



# TOLERANCIA LINFOCITO B



# TOLERANCIA LINFOCITO B



# A P E C E D

## Generalidades

**A**utoimmune **P**oly**E**ndocrinopathy  
**C**andidiasis  
**E**ctodermal **D**istrophy

OMIN

Enfermedad autosómica recesiva

**Primary Immunodeficiency Diseases: an update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency**

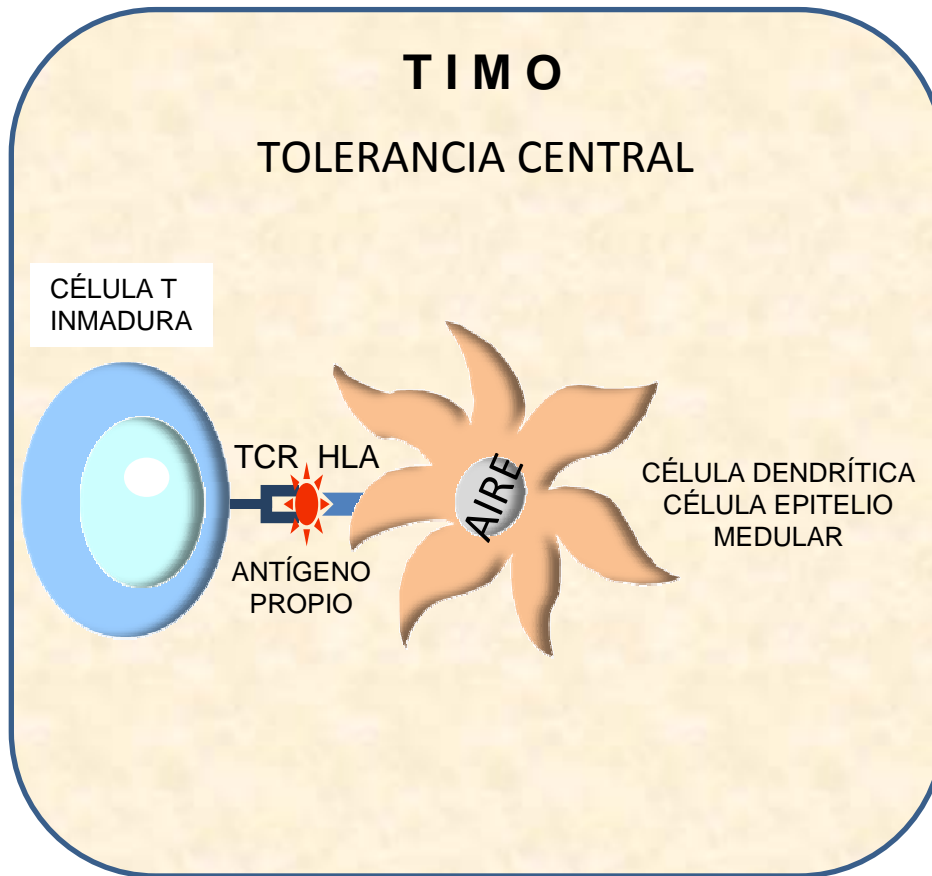
Waleed Al-Herz, Aziz Bousfiha, Jean-Laurent Casanova, Helen Chapel, Mary Ellen Conley, Charlotte Cunningham-Rundles, Amos Etzioni, Alain Fischer, Jose Luis Franco, Raif Geha, Lennart Hammarstrom, Shigeaki Nonoyama, Luigi Daniele Notarangelo, Hans Dieter Ochs, Jennifer Puck, Chaim M Roifman, Reinhard Seger and Mimi Tang

➤ Enfermedades por Desregulación Inmune

**Defecto Genético - Hereditario Monogénico  
De La Tolerancia Central**

# A P E C E D

## Patogenia



**Herencia** Autosómica recesiva

**Gen** *AIRE* (autoimmune regulator)  
22q23.3  
14 exones

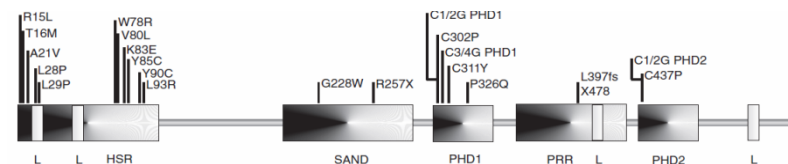
**Proteína** AIRE 545 AA

Expresión Timo (células epiteliales)

**Función** TOLERANCIA CENTRAL  
Regulador transcripcional  
Regulación expresión tímica de autoantígenos

**FP** Destrucción autoinmune órgano específica:  
- Infiltración linfocitaria T  
- Autoanticuerpos (?)

> 60mutaciones conocidas







# APECED

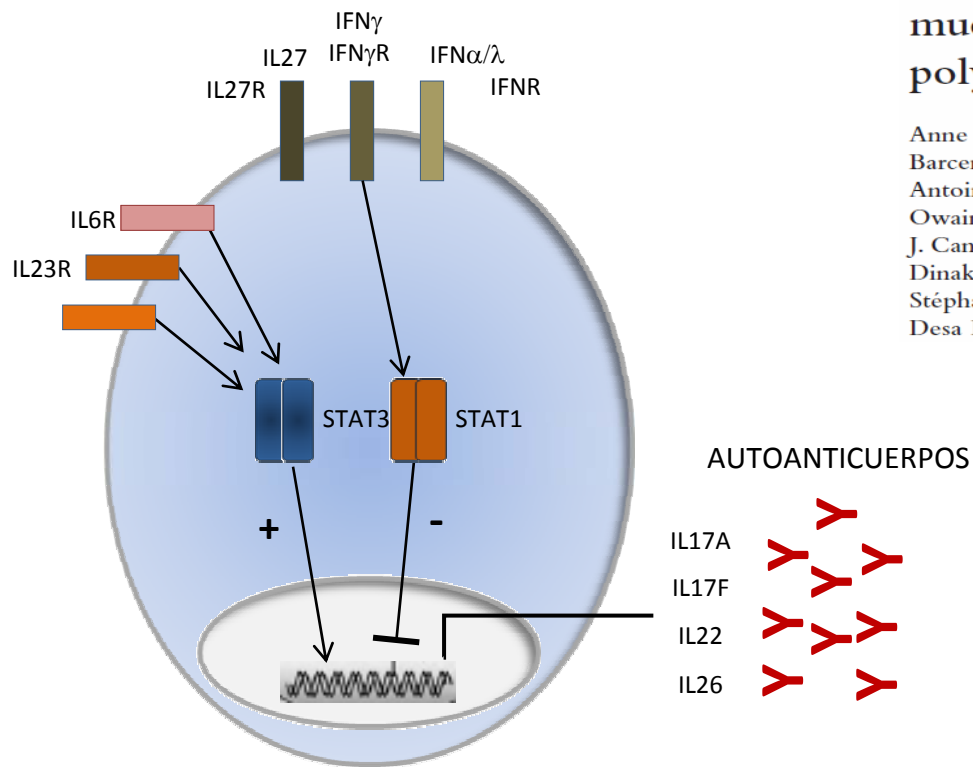
## Patogenia



### □ CANDIDIASIS CUTÁNEOMUCOSA CRÓNICA

Oral 100 % Ungeal 50 % Cutánea 10 %

Presentación: Desde el nacimiento



### Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I

Anne Puel,<sup>1,2</sup> Rainer Döffinger,<sup>3</sup> Angels Natividad,<sup>1,2</sup> Maya Chrabieh,<sup>1,2</sup> Gabriela Barcenás-Morales,<sup>4</sup> Capucine Picard,<sup>1,2,5</sup> Aurélie Cobat,<sup>1,2</sup> Marie Ouachée-Chardin,<sup>8</sup> Antoine Toulon,<sup>2,6</sup> Jacinta Bustamante,<sup>1,2</sup> Saleh Al-Muhsen,<sup>9</sup> Mohammed Al-Owain,<sup>10</sup> Peter D. Arkwright,<sup>11</sup> Colm Costigan,<sup>12</sup> Vivienne McConnell,<sup>13</sup> Andrew J. Cant,<sup>14</sup> Mario Abinun,<sup>14</sup> Michel Polak,<sup>2,15</sup> Pierre-François Bougnères,<sup>16</sup> Dinakantha Kumararatne,<sup>3</sup> László Marodi,<sup>17</sup> Amit Nahum,<sup>18</sup> Chaim Roifman,<sup>18</sup> Stéphane Blanche,<sup>2,7</sup> Alain Fischer,<sup>2,7,19</sup> Christine Bodemer,<sup>2,6</sup> Laurent Abel,<sup>1,2,20</sup> Desa Lilić,<sup>21</sup> and Jean-Laurent Casanova<sup>1,2,7,20</sup>

2010 J. Exp. Med. Vol. 207 No. 2 291-297

### FISIOPATOGENIA CMC

Bloqueo de la inmunidad

mediada por IL17 por presencia de anticuerpos neutralizantes

# A P E C E D

## Patogenia

### ANTICUERPOS SÉRICOS

- *Anti adrenales* 17  $\alpha$  HO (P450c17, también en gónadas)  
21 HO (P450c21, corteza adrenal)  
P450scc (side chain cleavage) (también en gónadas)
- *Anti paratiroides* Receptor sensor de Ca<sup>++</sup>
- *Anti páncreas* GAD65 (glutamic acid decarboxilasa), GAD67, ICA  
Insulina  
IA-2 (islet second autoantigen ) proteína like tirosina fosfato
- *Anti tiroides* Peroxidasa tiroidea  
Tiroglobulina
- *Anti hígado* P450 CYP1A2, P450 CYP2A6, P450 CYP1A1, P450 CYP2B6,  
SOX9, SOX10 (factor de transcripción)
- ***Anti Citoquinas* Anticuerpos neutralizantes IFN $\gamma$ , IL17, IL22,**
- *Anti piel* Tirosina hidroxilasa
- *Anti GI* TPHA (Ac anti triptofano hidroxilasa), Factor intrínseco
- *Anti SI* IFN $\alpha$

# A P E C E D

## Valoración inmunológica

- **HEMATOLÓGICO** Normal
- **INMUNOGLOBULINAS SÉRICAS** Normales  
IgG, IgA, IgM, IgE
- **POBLACIONES LINFOCITARIAS** Normales  
CD3, CD4, CD8, CD19
- **FUNCIÓN LINFOCITARIA** Normal  
*In vitro*
- **AUTOANTICUERPOS** ± Presentes

# A P E C E D

## Tratamiento

### SINTOMÁTICO

- ✓ Antimicóticos tratamiento y prevención
- ✓ Del Hipoparatiroidismo (Ca, Vit D)
- ✓ De la insuficiencia adrenal
- ✓ Inmunosupresión
- ✓ Cuidados oculares (queratitis)

**Pacientes con diagnóstico confirmado de APECED**  
**Casuística Servicio de Inmunología y Reumatología. Hosp. J P Garrahan (1987-2013)**

P	Sexo	Consg	1° Manif ( edad/años)	1° Manif AI ( edad/ años)	Otros Fenómenos AI	Estado Actual y edad ( años)	Profilaxis Antifúngica
1	F	No	Muguet ( 0,6)	Hipoparatiroidismo (2, 1)	-	Vivo 4,41	NO
2	F	no	Tetania (8,4)	Hipoparatiroidismo (8,4)	Tiroiditis Addison	Vivo 14,66	NO
3	F	no	Muguet (2)	Hipoparatiroidismo Tiroiditis (4,75)	Alopecia / Dis. Ungueal  Hepatitis Autoimmune	Vivo 8,5	NO
4	F	si	Muguet (1)	Hipoparatiroidismo (2,5)	Tiroiditis Hepatitis Autoimmune	Vivo 14,75	SI fluconazol
5	M	no	Muguet Convulsiones (1,5)	Hipoparatiroidismo (1,5)	Queratitis	Vivo 20,6	NO
6	F	si	Muguet (0,08)	Hipoparatiroidismo (4,6)	Tiroiditis	FALLECIDO	NO

