

Joonatan Borchers, Viivi Saari, Eliisa Kekäläinen, Reeta Rintamäki, Jarmo Jääskeläinen, Camilla Schalin-Jääntti, Outi Mäkitie ja Salla Laakso

APECED-tauti – suomalaisen tautiperinnön harvinainen autoimmuunipolyendokrinopatia

APECED (autoimmuunipolyendokrinopatia-kandidiaasi-ektodermidystrofia) on harvinaissairaus, joka tunnetaan myös nimellä tyypin 1 autoimmuunipolyendokrinopatia (APS-1). Sen taudinkuvaan kuuluu tunnusomaisesti lisäkilpirauhasten ja lisämunuaiskuoren vajaatoiminta sekä laaja kirjo muita endokriinisiä ja ei-endokriinisiä manifestaatioita. APECED-taudin aiheuttavat haitalliset *AIRE*-geenin variantit. Harvinaisuutensa ja moninaisen kokonais kuvansa takia taudin tunnistaminen ja hoito on vaativaa. Sitä tulisi epäillä herkästi, mikäli potilaalla ilmenee muussa väestössä harvinaisia mutta APECED-taudin yhteydessä usein todettavia kliinisiä piirteitä. Hormonipuutosten, suun kroonisen kandidainfektion ja tautiin usein liittyvän imeytymishäiriön vuoksi sen elinikäinen hoito on usein potilaille raskasta ja tulisi keskittää. APECED-potilaiden kuolemanriski on suurentunut kaikissa ikäryhmissä suomalaisväestöön verrattuna.

APECED-taudin (OMIM #24033) esiintyvyys eri väestöissä on 0,01–11/100 000 (1–6). Suurimmat esiintyvyydet on raportoitu tietyissä geneettisesti eristäytyneissä väestöissä kuten Suomessa, jossa esiintyvyydeksi on aiemmin arvioitu noin 4/100 000 (2). Viimeisimmän arviomme mukaan APECED-taudin esiintyvyys Suomessa 15 vuoden ikään mennessä oli 1/100 000 henkilöä. Arvio perustuu HILMO-rekisteritietojen avulla määritettyyn kumulatiiviseen ilmaantuvuuteen 15 vuoden iässä vuosina 1996–2016 syntyneiden osalta (aiemmin julkaisematon tulos). APECED on luokiteltu kuuluvaksi suomalaiseen tautiperintöön, ja suomalaista APECED-kohorttia on seurattu 1970-luvulta lähtien (7).

Patogeneesi

APECED on seurausta autoimmune regulator (*AIRE*) -geenin haitallisista muutoksista, jotka johtavat *AIRE*-proteiinin toimintahäiriöön. *AIRE*-geeni ilmenee erityisesti kateenkorvassa mutta myös perifeerisissä kudoksissa, etenkin

pernassa ja imusolmukkeissa. APECED-taudin aiheuttajiksi on tunnistettu yli 100 erilaista patogeenista *AIRE*-geenin varianttia (8). Suomalainen valtamutaatio c.769C>T, p.Arg257Ter johtaa ennenaikaiseen lukukehityksen lopetuskodoniin eikä normaalia lyhyempi proteiini kulkeudu tumaan (9).

AIRE säätelee kateenkorvan ytimen epiteelisoluissa tapahtuvaa muualla elimistössä ilmenevien proteiinien tuotantoa. Mikäli kehittyvä T-solu tunnistaa näitä oman elimistön rakenteita liian voimakkaasti, se ajautuu ohjelmointuneeseen solukuolemaan. *AIRE*:n toiminnan puuttuminen johtaa omien kudosten antigenejä tunnistavien T-solujen kypsymiseen (8). APECED-potilaiden kateenkorva päästää verenkiertoon poikkeuksellisen paljon näitä autoreaktiivisia T-soluja, erityisesti CD4-positiivisia auttaja-T-soluja, joiden ajatellaan aiheuttavan taudin keskeiset piirteet. Lisäksi APECED-potilailla on havaittu vähemmän autoimmuunireaktioita estäviä säätelijä-T-soluja ja poikkeavan paljon autoreaktiivisia B-soluja, jotka selittänevät taudille tyypilliset lukuisat kudosspesifiset

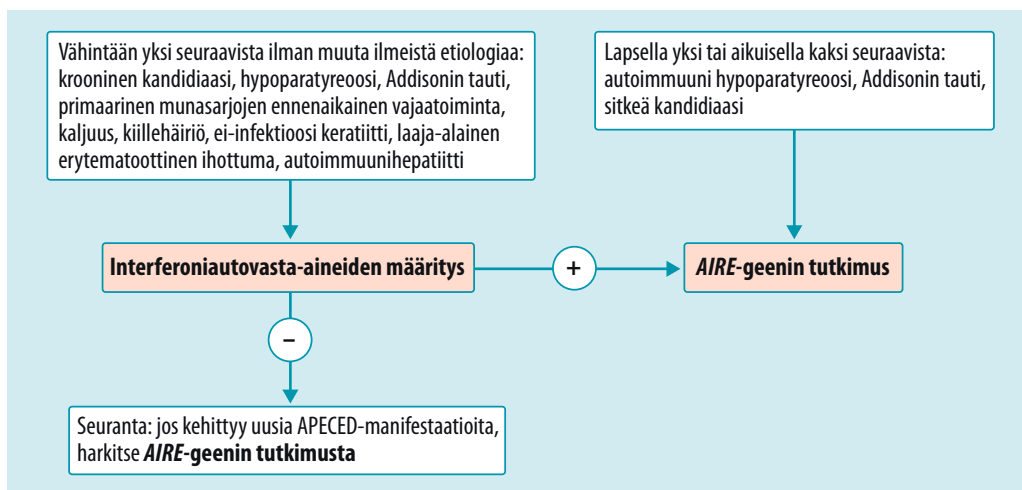


KUVA 1. APECED-tautiin liittyviä kynsien, suun limakalvojen, hampaiden ja ihon muutoksia. A ja B. APECED-tautiin liittyviä kynnen rakennemuutoksia. C ja D. Suun kandidainfektioon liittyviä muutoksia. E. Tautiin liittyviä hampaan kiillehäiriöitä. F. APECED-taudin yhteydessä todettavaa ihottumaa.

autovasta-aineet (10). Lisäksi T-lymfosyyttien gammainterferonin tuotanto on APECED-taudissa lisääntynyt, mikä vaikuttaa taudin patogeneesin kannalta merkittävältä. Lisääntyneen gammainterferonituotannon havaitseminen on avannut mahdollisuuden taudin lääkehoidon kehittämiseksi (11).

Diagnoosi

APECED-diagnoosi perustui aiemmin diagnostisiin kriteereihin, joihin vaadittiin kaksi kolmesta klassisesta manifestaatiosta: krooninen kandidainfektio, hypoparatyreoosi ja autoimmuuni lisämunaaiskuorten vajaato-



KUVA 2. Diagnostiset selvittelyt epäiltäessä APECED-tautia (14).

minta (Addisonin tauti) (12). Tautiin liittyy kuitenkin varhaisessa vaiheessa ilmeneviä, ei-endokriinisiä manifestaatioita, jotka edeltävät usein klassisia manifestaatioita (5,13). Onkin ehdotettu, että APECED-tautia tulisi epäillä, mikäli potilaalla esiintyy kaksi seuraavista tautimanifestaatioita: krooninen kandidaaliinfektio, hypoparatyreoosi, Addisonin tauti, hampaiden kiillehäiriö, suolen toimintahäiriö ja APECED-taudille tyypillinen ihottuma (**KUVA 1**) (13). Etenkin lasten osalta APECED tulisi pitää mielessä yhdenkin muussa väestössä harvinaisen tautimanifestaation ilmaantuessa (**KUVA 2**).

Sytokiiniautovasta-aineilla ja *AIRE*-geenin tutkimuksella voidaan selvittää, onko potilaalla APECED-tauti. Lähes kaikilla APECED-potilailla todetaan autovasta-aineita tulehduksenvälittäjäaineita kohtaan, erityisesti tyypin 1 interferoneja, alfainterferonia ja omegainterferonia vastaan. Näitä voidaan havaita jo ennen kliinisen taudin puhkeamista (4,14). Alfa- ja omegainterferoniautovasta-aineiden määrittäminen on herkkä ja melko tarkka tutkimus selvittäessä APECED-taudin mahdollisuutta. Tavallisesta seeruminäytteestä määritettävä tutkimus on saatavilla useimpien yliopistosairaaloiden laboratorioista. APECED-diagnoosin varmistaa patogeenisten *AIRE*-varianttien toteaminen.

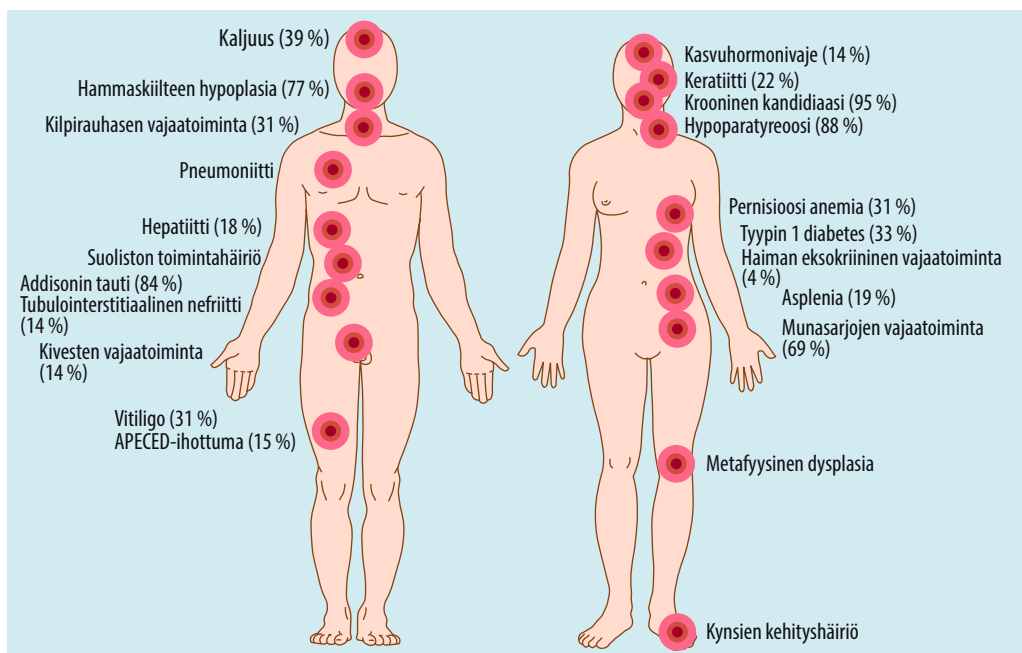
Suomalaispotilailla valtamutaatio yhdistyneenä useissa länsimaissa yleisimpään geenivarianttiin c.967_979del13, p.(Leu323Serfs*51) kattaa valtaosan todetuista muutoksista. Toi-

saalta suomalaispotilailla on todettu myös harvinaisempia geenivariantteja ja kopiolumuutoksia, joiden lisäksi geenin säätelyalueen muutokset ovat mahdollisia (15,16). Peittyvästi periytyvän, vaikean tautimuodon lisäksi on tunnistettu vallitsevasti periytyvä tautimuoto, joka on usein taudinkuvaltaan lievempi ja puhkeaa myöhemmin (17). Vallitsevasti periytyvässä muodossa ei aina todeta interferonivasta-aineita (10).

Useimpien tautimanifestaatioiden diagnosit perustuvat samoihin diagnostisiin menetelmiin kuin niiden toteaminen ilman taustalla olevaa APECED-tautia. Hypoparatyreoosissa pienen kalsiumpitoisuuden yhteydessä todetaan pieni lisäkilpirauhashormonipitoisuus. Potilaalla voi esiintyä hypokalsemian tyyppioireita, kuten pistelyä ja puutumista suun ympärillä ja sormenpäissä tai vaikeimmillaan kouristus.

Addisonin taudin diagnosointi on vaativaa, koska gluko- ja mineralokortikoidivajeet kehittyvät tyyppillisesti asteittain. Oireet voivat olla alkuun lieviä ja löydökset moninaisia, esimerkiksi laihtumista tai hyponatremiaa. Lopputuloksena on yleensä täydellinen kuorikerroksen vajaatoiminta, jota luonnehtii hypokortisolismi yhdistyneenä suureen kortikotropiini (ACTH)-pitoisuuteen sekä aldosteronin puutos yhdistyneenä suureen reniinipitoisuuteen.

Tavanomaisten diagnostisten menetelmien lisäksi taudin manifestaatioihin liittyy kudosspesifisiä autovasta-aineita. Esimerkiksi



KUVA 3. Tyypillisimpiä APECED-taudin manifestaatioita. Suluissa on esiintyvyys suomalaisilla potilailla (7,12,15,35). Manifestaatioiden esiintyvyydessä ei ole merkittäviä eroja sukupuolten välillä lukuun ottamatta sukurauhasten vajaatoimintaa.

APECED-potilailla todettavat autovasta-aineet 21-hydroksylaasia, P450sc-entsyymiä ja 17 α -hydroksylaasia vastaan yhdistyvät Addisonin tautiin (10). Joitakin autovasta-aineita voidaan hyödyntää kehittymässä olevien tautimanifestaatioiden tunnistamiseksi.

Kliiniset manifestaatiot ja muita taudin ominaispiirteitä

APECED-tautiin on yhdistetty yli 20 eri tautimanifestaatiota (**KUVA 3**). Taudinkuva vaihtelee huomattavasti jopa sisarusten välillä. APECED ilmenee yleensä lapsuudessa; suomalaispotilailla useimmiten ennen viiden vuoden ikää (12).

Suun limakalvojen krooninen kandidaifektio on suomalaispotilaiden yleisin APECED-taudin manifestaatio (**KUVA 1**) (12). Kandidaifektio liittyy autovasta-aineisiin interleukiini (IL) 17A:ta, IL-17F:ää ja IL-22:ta vastaan sekä heikentyneisiin IL-17F- ja IL-22-vasteisiin *Candida albicansin* antigeenejä kohtaan (18). Toisaalta T-lymfosyyttien lisääntyneen gammainterferonituotannon ja kudosaurioiden suun limakalvoilla on todettu altistavan kandidaifektioille (19).

Hypoparatyreoosi ja Addisonin tauti ovat yleisimmät APECED-tautiin liittyvät endokrinopatiat (5,10,12,13,20). Suomalaispotilailla hypoparatyreoosin ilmaantuvuuden mediaanikä on kuusi vuotta ja Addisonin taudin kymmenen vuotta (12). Vaikka tautimanifestaatioiden ilmaantuvuus vähenee aikuisiällä, niiden seulonta koko eliniän ajan mahdollisten hengenvaarallisten kriisien välttämiseksi on tärkeää.

Muita endokrinopatioita APECED-potilailla ovat diabetes, primaarinen hypotyreoosi ja primaarinen sukurauhasten vajaatoiminta. Suurimmalle osalle naisista kehittyy munasarjojen ennenaikainen vajaatoiminta keskimäärin 15–18 vuoden iässä (5,13,15,20). Miehillä kivesten vajaatoimintaa todetaan harvemmin. Myös atsoospermia ilman testosteronivajetta voi kehittyä (21). Diabetesta ja kilpirauhasen vajaatoimintaa esiintyy noin kolmanneksella potilaista (5,10,12,13,20). Kasvuhormonivaje on harvinainen endokrinopatia (22).

Pituuskasvu on APECED-potilailla usein lievästi poikkeavaa. Suomalaiskohortissa 20 % vastasyntyneistä oli raskauden keston nähden pienikokoisia (22). APECED-lapset kasvavat keskimääräisesti ikäovereitaan hitaammin.

Pituuskasvua hidastavat muun muassa kasvu-hormonivaje, glukokortikoidien käyttö hoito-annoksina sekä APECED-ilmentymien suuri kokonaismäärä (22). APECED-potilaiden aikuispituus on lyhyempi kuin suomalaisilla keskimäärin (15,21).

Murrosikä etenee suurimmalla osalla APECED-tytöistä spontaanisti ja samassa aikataulussa ikätovereiden kanssa; suomalaishortissa 73 %:lla tytöistä kuukautiskierto alkoi spontaanisti keskimäärin 13,8 vuoden iässä (15). Myös APECED-pojista suurin osa käy läpi normaalin murrosiän, mutta suomalaishortissa 22 % pojista tarvitsi murrosiän jouduttamiseen testosteronihoitoa (21).

Ei-endokriiniset manifestaatiot. Useilla potilailla todetaan lehahtelevaa APECED-ihottumaa lapsuudessa. Se on yleensä vartalolta raa-joihin leviävää, ihosta koholla olevaa, erytema-toottista ihottumaa, joka ei kutise. Ihottumaan liittyy joskus kuumeilua.

APECED-tautiin liittyy usein ruuansulatuselimistön häiriöitä kuten atrofista gastriittia, autoimmuunihapatiittia ja etenkin suoliston toimintahäiriöitä. Autoimmuunihapatiitti todetaan lähes poikkeuksetta lapsuudessa (5,10,12,13,20). Hepatiitin taudinkuva vaihtelee lievästä maksa-arvojen suurenemisesta ja biopsiassa todettavista kirroottisista muutoksista jopa kuolemaan johtavaan akuuttiin hepatiittiin (23). Tyypillisiä suoliston toimintahäiriön oireita ovat krooninen tai intermittoiva ripuli ja ummetus joskus yhdistyneenä suoliston imeytymishäiriöön (13,24). Imeytymishäiriö vaikeuttaa lääkkeiden imeytymistä ja altistaa tyypillisesti hypokalsemialle ja esimerkiksi vatsataudin yhteydessä lisämunuaiskriiseille (23). Suoliston toimintahäiriön taustalla voi olla autoimmuunienteriitti tai haiman eksokriininen vajaatoiminta, mutta myös suolistoinfektioita ja keliakiaa on raportoitu (24). Autoimmuunienteriitistä kärsivillä APECED-potilailla on todettu enteroendokriinisten solujen tuhoutumista (25).

Vitiligo ja kaljuus ovat myös suhteellisen yleisiä ei-endokriinisiä manifestaatioita, joita molempia esiintyy noin kolmasosalla suomalaispotilaista (13). Osteoporoosin riski yhdistyy vaikeaan taudinkuvaan (26).

Autoimmuunipneumoniitti muistuttaa alkuvaiheessa astmaa. Sen tyypillisin oire on limainen yskä, joka herättää öisin. Yskän lisäksi pneumoniitti voi aiheuttaa hengenahdistusta, rintakipua, veriysköksiä, toistuvia keuhkokuumeita, bronkiektasioita ja jopa pysyvän happilisiä vaativan hengitysvajeen (27,28). Pneumoniitin kehittymisen on todettu liittyvän erityisesti hengitysteissä esiintyviä proteiineja (BP1FB1 ja KCNRG) vastaan kehittyviin autovasta-aineisiin sekä *AIRE*-geenin homotsygoottiseen c.967_979del13-genotyyppiin (27). Keuhkojen tietokonetomografia on tärkein tutkimus autoimmuunipneumoniitin diagnosoimiseksi, kun potilas kärsii kroonisista hengitystieoireista.

Tubulointerstitiaalinen nefriitti (TIN) on APECED-taudin harvinainen mutta vaikea tautimanifestaatio, jota on raportoitu 9 %:lla suomalaispotilaista (12). Immunosuppressiivisista lääkityksistä huolimatta TIN johtaa usein munuaisten vaikeaan vajaatoimintaan ja munuaisensiirron tarpeeseen (12,29). APECED-potilaille munuaisten vajaatoimintaa voi TIN:n ohella aiheuttaa myös hypoparatyreosin myötä kehittyvä nefrokalsinoosi (23).

Silmien manifestaatiot ovat suhteellisen yleisiä APECED-potilailla. Yleisin niistä on kuivasilmäisyys. Monilla potilailla todetaan jo lapsuudessa molempien silmien keratiittia, jonka vaikeusaste vaihtelee lievistä pinnallisesta aina vaikeaan, näköä heikentävään tautiin. APECED-tautiin voi liittyä retinopatia, jonka vaikeus vaihtelee lievästä verkkokalvon muutoksista vaikeaan verkkokalvon pigmenttisurkastuman (retinitis pigmentosa) tyyppiseen taudinkuvaan (30).

Suun ja ruokatorven levyepiteelikarsinooman riski on suhteellisen suuri APECED-tautia sairastavilla aikuisilla, minkä on ajateltu selittyvän osittain autoreaktiivisista T-soluista ja kroonisesta kandidainfektioista johtuvalla suun limakalvon kroonisella tulehduksella ja kudosisvaurioilla (31). Kyseinen karsinooma on yksi yleisimmistä APECED-potilaiden kuolinsyistä, joten sen aktiivinen etsiminen ja varhainen tunnistaminen on erittäin tärkeää (32). Karsinooman tunnistamiseksi potilaiden suun säännöllinen tutkiminen ja tarvittaessa kudosisnäytteen ottaminen ovat tärkeä osa seurantaa.

TAULUKKO 1. Viitteellinen malli APECED-tautia sairastavien lasten ja aikuisten seurantaan. Seurantaväli on yksilöllinen ja riippuu potilaan tilanteesta.

Tutkimus tai vastaanotto	Diagnoosivaihe	Lapsuus	Aikuisuus
Tyypin 1 interferoni-va (S)	X	X	—
AIRE-geenin sekvensointi	X	—	—
21-OHAb, 450scAb, 17-OHAb (S)	X	X	Tarv.
Endokriiniset auto-va:t ¹	X	X	—
Parietaalisolu-va (S)	X	X	X
Transglutaminaasi-va (S)	X	Tarv.	Tarv.
PVK + TKD (verenkuva)	X	X	X
(Ionisoitunut) kalsium, fosfaatti (P)	X	X	X
Parathormoni (P-PTH), D-vitamiini (S-D25-OH), magnesium (P), virtsan kalsiumin ja kreatiniinin suhde tai vuorokausivirtsan kalsium	X	X	X
Natrium ja kalium (P)	X	X	X
Kortikotropiini (P-ACTH), kortisoli (S)	X	X	Tarv.
ACTH-koe	Tarv.	Tarv.	Tarv.
Reniini (P), aldosteroni (S)	X	X	X
DHEA (S)	X	X	Tarv.
Tyreotropiini (P-TSH), vapaa tyroksiini (P-T4-V)	X	X	X
HbA _{1c}	X	X	X
ALAT, AFOS (P)	X	X	X
Kreatiniini tai kystatiini C tai glomerulusten suodatusnopeus (GFR) (P)	X	X	X
U-A1Miglo ²	Tarv.	Tarv.	Tarv.
Aktiivinen B ₁₂ -vitamiini (S)	X	X	X
Kasvuhormonipuutoksen tutkiminen	Tarv.	Tarv.	—
Vatsan kaikukuvaus ³	X	X	X
Luustoiän röntgenkuvaus	X	X	—
Luustontiheysmittaus	Tarv.	Tarv.	Tarv.
Hammaslääkäri	X	X	X
Silmälääkäri	X	Tarv.	Tarv.
Gynekologi	Tarv.	Tarv.	Tarv.
Gastroenterologi	Tarv.	Tarv.	Tarv.
Perinnöllisyyslääkäri	X	Tarv.	Tarv.
Pneumokokki- ja meningokokkikrokotteet	Tarv.	Tarv.	Tarv.

P = pitoisuus plasmassa; S = pitoisuus seerumissa; Tarv. = tarvittaessa, va = vasta-aineet

¹Muun muassa Huslab ja Fimlab tarjoavat pakettia, jossa määritetään kudosspesifiset autovasta-aineet lisämunuaista, munasarjaa ja kivistä kohtaan sekä glutamaattidekarboksylaasi-, haiman beetasolujen IA2-, Langerhansin saareke-, tuma- ja kilpirauhasperoksidaasivasta-aineet.

²U-A1Miglo = virtsan alfa-1-mikroglobuliini, voidaan tarvittaessa käyttää tubulointerstitiaalisen nefriitin diagnosoimisessa ja seurannassa

³Asplenian ja hypoparatyreosissa nefrokalsinoosin kehittymisen tunnistamiseksi

Infektiot ja asplenia

Kandidainfektoiden ja autoimmuunipneumoniittiin liittyvien pneumonioiden lisäksi APECED-potilailla on raportoitu lisääntyntä alttiutta eräille muille infektioille. Tyypin 1 interferonit ovat tärkeitä virusinfektoiden var-

haisessa luontaisessa immuunivasteessa (33). Vaikean COVID-19-infektion sairastaneilla potilailla on todettu muuta väestöä useammin autovasta-aineita osittain samoja interferoneja kohtaan kuin APECED-potilailla. APECED-potilailla raportoitiin maailmanlaajuisesti vaikeita, jopa kuolemaan johtaneita COVID-

TAULUKKO 2. APECED-potilaiden endokrinopatioiden hoidossa käytettävät hormonikorvaushoidot ja lääkkeet.

Tauti-ilmentymä	Ensilinjan hoito	Muut hoitovaihtoehdot
Hypoparatyreoosi	Alfakalsidoli, lisäksi kalsiumkarbonaatti tai -sitraatti ja kolekalsiferoli, tarvittaessa magnesiumisitraatti	Lisäkilpirauhashormonin analogit
Addisonin tauti	Hydrokortisoni ja fludrokortisoni	Prednisoloni tai prednisoni Hydrokortisoni pumpulla Tarvittaessa DHEA, jos lisäksi munasarjojen vajaatoiminta
Diabetes	Insuliini autoimmuunidiabeteksen hoitoon	–
Munasarjojen vajaatoiminta	Naissukupuolihormonit gynekologin seurannassa	–
Kivesten vajaatoiminta	Testosteronivalmisteet kuten testosteroniundekanoaatti	–
Kilpirauhasen vajaatoiminta	Tyroksiini	–
Kasvuhormonivaje	Kasvuhormoni	–

DHEA = dehydroepiandrosteroni

19-infektioita (34). Myös vesirokkoviruksen varhaisen reaktivaation ja vaikeampien herpes simplex -infektioiden riski on suurentunut (33). Naispotilailla on havaittu gynekologisia infektioita enemmän kuin suomalaisväestössä keskimäärin (35).

Pernan pieneneminen tai häviäminen on suhteellisen yleinen löydös APECED-potilailla (5,12,13). Sen on ajateltu kehittyvän autoimmuniprosessin pohjalta, mutta patogeneesi on tuntematon (12). Asplenia altistaa *Streptococcus pneumoniae*- ja *Neisseria meningitidis* -bakteerien aiheuttamille infektioille. Tämän vuoksi asplenan mahdollista kehittymistä on seurattava säännöllisesti ja potilaat on rokotettava kyseisiä bakteereja vastaan viimeistään pernan pienentyessä (23).

Potilaiden hoito ja seuranta

APECED-potilaiden hoito on vaativaa eri tautimanifestaatioiden hoitojen yhteensovittamista. Taudin seuranta ja hoito tulisi keskittää ja koota potilaskohtaisesti moniammatillinen tiimi, johon kuuluvat endokrinologin lisäksi hammaslääkäri ja tarvittaessa gastroenterologi, immunologi, gynekologi, keuhkolääkäri, nefrologi, ihotautilääkäri ja silmälääkäri. Psykiatrisen tuen tulee olla herkästi saatavilla, sillä taudin henkinen kuormitus on huomattava. **TAULUKKO 1** esitetään viitteellinen seurantamalli APECED-potilaille.

HUS:n endokriinisten harvinaissairauksien osaamiskeskuksessa on viiden viime vuoden

aikana hoidettu 33 APECED-potilasta, joista kahdeksan on lapsipotilaita. Hormonipuu-toksia hoidetaan kyseisten endokrinopatioiden suositusten mukaisesti (**TAULUKKO 2**). Erityisesti hypoparatyreoosin hoito on usein vaativaa, ja lääkityksiä joudutaan säätämään tiheästi. Mahdollinen suoliston imeytymishäiriö vaikuttaa sekä lääkeannoksiin että seurantaajuuteen. Vaikeat hypokalsemiat voivat johtaa toistuviin päivystyskäynteihin ja sairaalahoitoihin. Lisäksi toistuvat hyperkalseemiset jaksot heikentävät herkästi munuaisten toimintaa. Kalsiumpitoisuuksien seurantaan saatetaan tarvita kotimittaria tai lääkitykseksi lisäkilpirauhashormonin analogeja. Haiman eksokriinisen vajaatoiminnan aiheuttamaa imeytymishäiriötä hoidetaan entsyymivalmisteilla ja suolisto-oireita oireenmukaisin lääkityksin.

Kun otetaan huomioon suurentunut infektioalttius ja infektiokuolleisuus, lisämunaiskriisin riskistä täytyy keskustella potilaiden kanssa ja neuvoa heille glukokortikoidilääkityksen tehostaminen infektioiden yhteydessä. Addisonin tautia sairastaville potilaille ohjataan ihon alle tai lihakseen pistettävän hydrokortisonin käyttö ja annetaan kansainvälinen SOS-passi hätätilanteiden hoidosta.

Kandidainfektiot hoidetaan tehokkaasti suun levyepiteelikarsinoomien riskin pienentämiseksi. Kandidainfektion hoitoon suositellaan nystatiinia tai amfoterisiini B:tä atsolilääkkeisiin liittyvän lääkeresistenssin ja steroidogeneesiä estävän vaikutuksen vuoksi (23).

Ydinasiat

- ▶ APECED on perinnöllinen harvinaissairaus, joka aiheuttaa useimmiten hypoparatyreoosin ja Addisonin taudin sekä useita ei-endokriinisiä manifestaatioita.
- ▶ Sytokiiniautovasta-aineiden määritys on herkkä menetelmä APECED-taudin tunnistamiseksi, ja *AIRE*-geenin muutosten toteaminen varmistaa diagnoosin.
- ▶ Taudinkuvan vaihtelevuus ja siihen usein liittyvä imeytymishäiriö vaikeuttavat lääkehoitoa.
- ▶ APECED-potilaiden hoito tulisi keskittää ja toteuttaa eri erikoisalojen yhteistyönä.
- ▶ Taudin hoitoon on tulossa immunologisia lääkityksiä, joilla pystytään lieventämään uusiutumiskykyisten elinten manifestaatioita merkittävästi.

Immunosuppressiivisina lääkityksinä käytetään autoimmuunipneumoniittiin atsatiopriinia tai mykofenolaattia yhdistettynä rituksimabiin, autoimmuunihepatiittiin glukokortikoideja, rituksimabia ja atsatiopriinia, suoliston toimintahäiriöön siklosporiinia ja sirolimuusia sekä TIN:ään mykofenolaattia ja rituksimabia (29,35,36).

APECED-naisten raskauksien suunnittelu ja seuranta vaatii tiivistä gynekologien ja endokrinologien yhteistyötä. Huolellisesti hoidetut raskaudet ovat turvallisia äideille ja kehittyville sikiöille (37).

Tulevaisuuden hoidot

Viime aikoina on tutkittu varsinaista tautiprosessia estäviä lääkkeitä. Uusista lääkkeitä, kuten januskinaasin (JAK) estäjistä, on saatu lupaavaa näyttöä useiden tautimanifestaatioiden remission saavuttamisesta. T-lymfosyyttien lisääntynyt gammainterferonintuotanto on tärkeä sairauden patogeneesissä, ja näitä signaalireittejä voidaan estää JAK:n estäjillä. Niillä normalisoidaan gammainterferonintuotantoa ja T-lymfosyyttien toimintaa sekä on

osoitettu saavutettavan kudostuhon estymistä sekä eläinmalleissa että APECED-potilailla (11,38).

Uusien tautimanifestaatioiden puhkeamista on pystytty ehkäisemään rottamallissa CD45RC-vasta-aineilla (38). Immunologisten hoitojen oikea kohdentaminen, teho tautimanifestaatioiden ehkäisyssä ja turvallisuus vaativat jatkotutkimuksia. JAK:n estäjästä ruksolitinibihoito on päästy aloittamaan ensimmäisille erityisen hankalasta imeytymishäiriöstä kärsiville potilaille HUS:ssa. Lisäksi käyttöön on tullut uusia hypoparatyreoosin hoitoa tehostavia lisäkilpirauhashormoni (PTH) -analogeja, kuten palopegteriparatidi (39). Uusien hoitomuotojen myötä on toivoa sairauden ennusteen parnemisesta tulevana vuosina.

Kuolleisuus

APECED-potilaiden kuolemanriski on kymmenkertainen kaikissa ikäryhmissä suhteessa muuhun suomalaisväestöön. Kuolemanriski liittyy tautimanifestaatioista johtuviin syihin kuten lisämunaaiskriiseihin sekä suun ja ruokatorven levyepiteelikarsinoomiin, mutta myös infektioista, alkoholiperäisistä syistä ja onnettomuuksista johtuvien kuolemien riski on suurentunut (32). APECED-taudin vaativa seuranta ja hoito, vaikeat infektiot sekä potilaiden hoitoon sitoutuminen vaikuttavat olevan tärkeitä tekijöitä ylikuolleisuuden taustalla (40).

Lopuksi

APECED on harvinaissairaus, jonka kliininen kuva on erittäin monimuotoinen, mikä voi viivästyttää taudin diagnosointia ja vaikeuttaa hoitoa. Taudin manifestaatiot käsittävät laajan joukon häiriöitä, jotka ulottuvat monien erikoisalojen osaamisalueelle. Siksi potilaita tulisi hoitaa ja seurata moniammatillisessa yhteistyössä pitäen mielessä uusien manifestaatioiden ilmaantumisen mahdollisuus koko potilaan eliniän ajan. APECED-tautiin on tulossa immunologisia lääkkeitä, jotka muuttavat potilaiden hoitoa. Suomalaisen potilaskohortin aktiivinen tutkiminen antaa jatkossakin tärkeää tietoa sairauden pitkäaikaisennusteesta. ■

KIRJALLISUUTTA

- Zlotogora J, Shapiro MS. Polyglandular autoimmune syndrome type 1 among Iranian Jews. *J Med Genet* 1992;29:824–6.
- Aaltonen J, Björnsen P, Sandkuil L, ym. An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21. *Nat Genet* 1994;8:83–7.
- Sato K, Nakajima K, Imamura H, ym. A novel missense mutation of AIRE gene in a patient with autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis and ectodermal dystrophy (APECED), accompanied with progressive muscular atrophy: case report and review of the literature in Japan. *Endocr J* 2002;49:625–33.
- Wolff ASB, Erichsen MM, Meager A, ym. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:595–603.
- Orlova EM, Sozaeva LS, Kareva MA, ym. Expanding the phenotypic and genotypic landscape of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3546–56.
- Autoimmune polyendocrinopathy type 1. Orphanet. www.orpha.net/en/disease/detail/3453.
- Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, ym. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990;322:1829–36.
- Anderson M, Su M. AIRE expands: new roles in immune tolerance and beyond. *Nat Rev Immunol* 2016;16:247–58.
- An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. Consortium F-GA. *Nat Genet* 1997;17:399–403.
- Constantine GM, Lionakis MS. Lessons from primary immunodeficiencies: autoimmune regulator and autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Immunol Rev* 2019;287:103–20.
- Oikonomou V, Smith G, Constantine G, ym. The Role of interferon- γ in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *N Engl J Med* 2024;390:1873–84.
- Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2843–50.
- Ferre EMN, Rose SR, Rosenzweig SD, ym. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *JCI Insight* 2016;1:e88782.
- Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2018;378:1132–41.
- Saari V, Holopainen E, Mäkitie O, ym. Pubertal development and premature ovarian insufficiency in patients with APECED. *Eur J Endocrinol* 2020;183:513–20.
- Ochoa S, Hsu A, Oler A, ym. A deep intronic splice-altering AIRE variant causes APECED syndrome through antisense oligonucleotide-targetable pseudoexon inclusion. *Sci Transl Med* 2024;16:eadk0845.
- Ofteidal B, Assing K, Baris S, ym. Dominant-negative heterozygous mutations in AIRE confer diverse autoimmune phenotypes. *iScience* 2023;26:106818.
- Puel A, Döffinger R, Natividad A, ym. 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;207:291–7.
- Break TJ, Oikonomou V, Dutzan N, ym. Aberrant type 1 immunity drives susceptibility to mucosal fungal infections. *Science* 2021;371:eaay5731.
- Bruserud Ø, Ofteidal BE, Landegren N, ym. a longitudinal follow-up of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2975–83.
- Träskilä E, Holopainen E, Mäyränpää M, ym. Pubertal development and hypogonadism in males with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy: a retrospective study. *Eur J Endocrinol* 2023;188:17–23.
- Saari V, Alanko V, Holopainen E, ym. Progressive impairment of prepubertal growth in children with APECED. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;5:dgae209.
- Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, ym. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med* 2009;265:514–29.
- Kluger N, Jokinen M, Krohn K, ym. Gastrointestinal manifestations in APECED syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:112–20.
- Kluger N, Jokinen M, Lintulahti A, ym. Gastrointestinal immunity against tryptophan hydroxylase-1, aromatic L-amino-acid decarboxylase, AIE-75, villin and Paneth cells in APECED. *Clin Immunol* 2015;158:212–20.
- Laakso S, Borchers J, Toivainen-Salo S, ym. Severe phenotype of APECED (APS1) increases risk for structural bone alterations. *Front Endocrinol* 2020;11:109.
- Ferré EMN, Break TJ, Burbelo PD, ym. Lymphocyte-driven regional immunopathology in pneumonitis caused by impaired central immune tolerance. *Sci Transl Med* 2019;11:eaav5597.
- Alimohammadi M, Dubois N, Sköldberg F, ym. Pulmonary autoimmunity as a feature of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and identification of KCNRG as a bronchial autoantigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:4396–401.
- Laakso S, Kajansinkko H, Räisänen-Sokolowski A, ym. Long-term outcome of kidney transplantation in 6 patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED). *Transplantation* 2022;106:e244–6.
- Couturier A, Brézin A. Ocular manifestations of autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *Curr Opin Ophthalmol* 2016;27:505–13.
- Bruserud Ø, Costea D-E, Laakso S, ym. Oral tongue malignancies in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *Front Endocrinol* 2018;9:463.
- Borchers J, Pukkala E, Mäkitie O, ym. Patients with APECED have increased early mortality due to endocrine causes, malignancies and infections. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:e2207–13.
- Hetemäki I, Laakso S, Välimaa H, ym. Patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1 have an increased susceptibility to severe herpesvirus infections. *Clin Immunol* 2021;231:108851.
- Bastard P, Orlova E, Sozaeva L, ym. Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1. *J Exp Med* 2021;218:e20210554.
- Saari V, Laakso S, Tiitinen A, ym. Endocrine disorders and genital infections impair gynecological health in APECED (APS-1). *Front Endocrinol* 2021;12:784195.
- Ferré E, Schmitt M, Lionakis M. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Front Pediatr* 2021;9:723532.
- Laakso S, Holopainen E, Betterle C, ym. Pregnancy outcome in women with APECED (APS-1): a multicenter study on 43 females with 83 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e528–37.
- Besnard M, Sérazin C, Ossart J, ym. Anti-CD45RC antibody immunotherapy prevents and treats experimental autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome. *J Clin Invest* 2022;132:e156507.
- Clarke B, Khan A, Rubin M, ym. Efficacy and safety of TransCon PTH in adults with hypoparathyroidism: 52-week results from the phase 3 PaTHway Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2025;110:951–60.
- Borchers J, Mäkitie O, Laakso S. Infections and demanding endocrine care contribute to increased mortality in patients with APECED. *Eur J Endocrinol* 2021;185:13–7.

JOONATAN BORCHERS, LT, erikoistuva lääkäri, sisätaudit
Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala
Uusi lastensairaala, Lastentautien tutkimuskeskus, HUS,
Eurooppalainen Endokriininen Harvinaissairauskeskus (EndoERN)

Kliinisen ja molekulaarisen metabolian
tutkimusohjelmayksikkö, lääketieteellinen tiedekunta,
Helsingin yliopisto

VIIVI SAARI, LT, erikoistuva lääkäri, naistentaudit ja synnytykset

Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala
Uusi lastensairaala, Lastentautien tutkimuskeskus, HUS,
Eurooppalainen Endokriininen Harvinaissairauskeskus (EndoERN)

Kliinisen ja molekulaarisen metabolian
tutkimusohjelmayksikkö, lääketieteellinen tiedekunta,
Helsingin yliopisto

ELIISA KEKÄLÄINEN, LT, dosentti, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri

HUS Diagnostiikkakeskus, kliininen mikrobiologia, HUS
Translationaalisen immunologian tutkimusohjelmayksikkö
ja bakteriologian ja immunologian osasto, lääketieteellinen
tiedekunta, Helsingin yliopisto

REETA RINTAMÄKI, LT, endokrinologian erikoislääkäri, vs. ylilääkäri, tutkimusjohtaja

Endokrinologian ja kliinisen ravitsemuksen poliklinikka,
Kuopion yliopistollinen sairaala, Pohjois-Savon
hyvinvointialue
Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemuksen yksikkö,
Itä-Suomen yliopisto

SIDONNAISUUDET

Joonatan Borchers: Apuraha (Suomen Lääketieteen Säätiö)

Viivi Saari: Ei sidonnaisuuksia

Eliisa Kekäläinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AstaZeneca, Janssen Cilag, Pfizer, Abbvie, Merck), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche Diagnostics), luottamustoimet (Suomen lääkäriiliiton Kliiniset mikrobiologit, puheenjohtaja; Kliiniset mikrobiologit, hallituksen jäsen; Scandinavian Society for Immunology, hallituksen jäsen ja rahastonhoitaja), hankkeet (Lasten alahengitystieinfektiot - Käypä hoito -suositusten päivitys, työryhmän jäsen; Duodecim Soluterapiayhteistyön asiantuntijaryhmän jäsen, HUS ja Helsingin yliopisto)

Reeta Rintamäki: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novo Nordisk, Astra Zeneca, Oy Verman Ab, Bayer, Eli Lilly And Co, Sanofi, Amgen), luottamustoimet (Suomen Endokrinologiyhdistys, hallituksen puheenjohtaja; Diabetesliitto, Lääkärineuvosto)

JARMO JÄÄSKELÄINEN, LT, professori, lastentautien ja lastenendokrinologian erikoislääkäri

Kliinisen lääketieteen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto
Lasten ja nuorten keskus, Kuopion yliopistollinen sairaala

CAMILLA SCHALIN-JÄNTTI, LT, dosentti, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri, ylilääkäri

Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala
Endokrinologia, HUS, Vatsakeskus,
Eurooppalainen Endokriininen Harvinaissairauskeskus (EndoERN)

OUTI MÄKITIE, LT, professori, lastentautien ja lastenendokrinologian erikoislääkäri

Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala
Uusi lastensairaala, Lastentautien tutkimuskeskus, HUS,
Eurooppalainen Endokriininen Harvinaissairauskeskus (EndoERN)

Kliinisen ja molekulaarisen metabolian
tutkimusohjelmayksikkö, lääketieteellinen tiedekunta,
Helsingin yliopisto
Folkhälsanin tutkimuskeskus

SAILA LAAKSO, LT, dosentti, lastentautien ja lastenendokrinologian erikoislääkäri

Uusi lastensairaala, Lastentautien tutkimuskeskus, HUS,
Eurooppalainen Endokriininen Harvinaissairauskeskus (EndoERN)

Kliinisen ja molekulaarisen metabolian
tutkimusohjelmayksikkö, lääketieteellinen tiedekunta,
Helsingin yliopisto
Folkhälsanin tutkimuskeskus

VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen

Jarmo Jääskeläinen: Luottamustoimet (Itä-Suomen yliopisto, kliinisen lääketieteen yksikön johtaja)

Camilla Schalin-Jäntti: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Ipsen Nordic, Recordati Rare Dis), luottamustoimet (HUS Harvinaissairauksien (HAKE) johtoryhmän jäsen, EndoERN_FIN consortiumin vetäjä (aikuisendokrinologia), Endo-ERN Steering Committeeen jäsen, Education & Training WP Co-chair, ECE 2022 POC member)

Outi Mäkitie: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Kyowa Kirin, Alexion, Sandoz, Ascendis Pharma), muut sidonnaisuudet (Calcilytix Therapeutics, lääketutkimus)

Saila Laakso: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novo Nordisk)