

Χονδρογιάννη Μ.-Ε.^(1,2), Παπαδοπούλου Α.^(3,4), Ιωαννίδου Α.⁽¹⁾, Γιαβροπούλου Μ.^(1,2), Δικαιάκου Ε.⁽⁵⁾, Βλαχοπαπαδοπούλου Ε.⁽⁵⁾, Κασσή Ε.^(1,2)

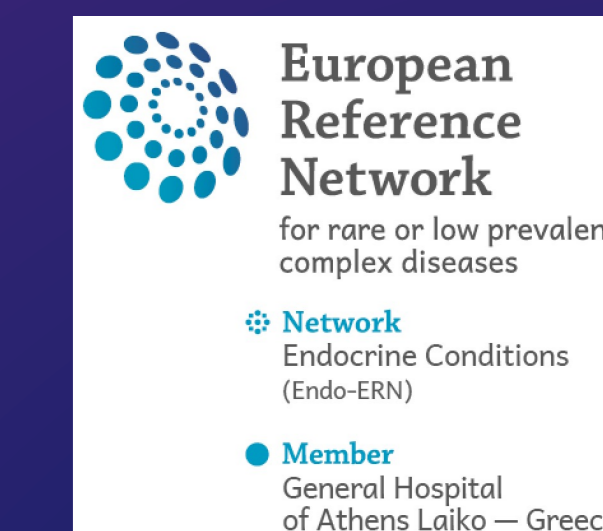
(1) Ενδοκρινολογική Μονάδα, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Λαϊκό Νοσοκομείο, Αθήνα

(2) Κέντρο Εμπειρογνομωσύνης Σπανίων Διαταραχών Μεταβολισμού Ασβεστίου και Φωσφόρου, Α' Παθολογική Κλινική, Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Λαϊκό Νοσοκομείο, Μέλος του Network on Rare Endocrine Conditions (ENDO-ERN)

(3) Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη, Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία», Αθήνα

(4) Τμήμα Κλινικής Βιοχημείας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικό», Αθήνα

(5) Ενδοκρινολογικό Τμήμα-Αύξησης και Ανάπτυξης, Νοσοκομείο Παίδων «Π. Και Α. Κυριακού», Αθήνα



Εισαγωγή

Το APS-1 (Αυτοάνοσο Πολυενδοκρινικό Σύνδρομο τύπου 1) ή APECED (Αυτοάνοση Πολυενδοκρinoπάθεια–Καντιντίαση–Εκτοδερμική Δυστροφία) είναι ένα σπάνιο σύνδρομο που οφείλεται σε γενετικές αλλαγές του γονιδίου *AIRE*. Οι τρεις συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις είναι η χρόνια βλεννογονοδερματική καντιντίαση, ο υποπαραθυρεοειδισμός και η πρωτοπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια (νόσος Addison). Έχουν περιγραφεί περισσότερες από 126 διαφορετικές μεταλλάξεις του γονιδίου, χωρίς σαφή συσχέτιση γονότυπου–φαινότυπου. Ακόμα, έχει αναφερθεί μεγάλη ετερογένεια τόσο στο φάσμα όσο και στη βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων, ακόμη και μεταξύ φορέων της ίδιας γενετικής αλλαγής, ακόμα και μεταξύ αδελφών. Παρουσιάζουμε δυο αδέρφια (την μεγαλύτερη αδερφή, 20 ετών, και τον μικρότερο αδερφό, 17 ετών) με ομόζυγη μετάλλαξη απώλειας λειτουργίας (loss of function) στο γονίδιο *AIRE*.

Παρουσίαση περιστατικών

Η **μεγαλύτερη αδελφή** διαγνώστηκε αρχικά σε ηλικία 6,5 ετών με υποπαραθυρεοειδισμό και σε ηλικία 8 ετών με νόσο Addison. Στην ηλικία των 11 ετών παρέμενε στο στάδιο Tanner I και ο βιοχημικός έλεγχος ανέδειξε πρωτοπαθή υπογοναδισμό. Σε ηλικία 12 ετών εμφάνισε ονχομυκητίαση, ενώ σε ηλικία 16 ετών διαγνώστηκε με υποθυρεοειδισμό. Ο **μικρότερος αδελφός** ανέπτυξε ονχομυκητίαση πριν από την ηλικία των 9 ετών. Σε ηλικία 9 ετών διαγνώστηκε με υποπαραθυρεοειδισμό και ν.Addison, ενώ σε ηλικία 10 ετών διαγνώστηκε με υποθυρεοειδισμό. Προσφάτως, σε ηλικία 17 ετών τα επίπεδα των γοναδοτροπινών παρουσίασαν αυξητική τάση, υποδηλώνοντας πρωτοπαθή γοναδική ανεπάρκεια. Ο γενετικός έλεγχος ανέδειξε γενετική αλλαγή του γονιδίου *AIRE*, c.892G>A (p.Glu298Lys), σε ομοζυγωτία, και στα δύο αδέλφια, ενώ οι γονείς ήταν ετεροζυγώτες.

Συζήτηση -Συμπεράσματα

Περιγράφουμε για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία την ομόζυγη γενετική αλλαγή p.Glu298Lys, στο *AIRE* σε δύο αδέλφια. Παρ' ότι είναι γνωστό ότι υπάρχει απουσία ισχυρής συσχέτισης γονότυπου–φαινότυπου σε ασθενείς -ακόμη και αδέρφια- που φέρουν τις ίδιες παθογόνες αλλαγές του *AIRE*, στην παρούσα περίπτωση τα αδέρφια εμφάνισαν παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις, αν και με διαφορετική ηλικία έναρξης. Επιπλέον, ο αδερφός εμφάνισε πρωτοπαθή γοναδική ανεπάρκεια που είναι σπάνια εκδήλωση σε άρρενες ασθενείς με APECED.

Αδερφή		Αδερφός	
• Υποπαραθυρεοειδισμός	(6-7 ετών)	• Ονχομυκητίαση	(< 9 ετών)
• Νόσος Addison	(8 ετών)	• Υποπαραθυρεοειδισμός	(9 ετών)
• ΠΩΑ	(11 ετών)	• Νόσος Addison	(9 ετών)
• Μυκητίαση	(12 ετών)	• Πρωτοπαθής γοναδική ανεπάρκεια	(17 ετών)
• Υποθυρεοειδισμός	(16 ετών)		

Βιβλιογραφία

1. J. Endocrinol. Invest. 35: 77-81, 2012
2. Front Pediatr. 2021 Nov 1;9:723532
3. Ital J Pediatr. 2021 Jun 2;47(1):126