

# Geç Ortaya Çıkan Tip 1 Otoimmün Poliglandüler Yetersizlik Sendromlu Bir Olgu

## A CASE OF LATE PRESENTED WITH AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME TYPE 1

Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU,<sup>a</sup> Dr. Harika BOZTEPE,<sup>a</sup> Dr. Sema YARMAN,<sup>a</sup>  
Dr. Refik TANAKOL,<sup>a</sup> Dr. Faruk ALAGÖL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İSTANBUL

### Özet

Otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal distrofi, tip 1 otoimmün poliglandüler yetersizlik sendromu olarak bilinmektedir. Geç başlangıçlı ve endokrin sistem dışı birçok klinik bulguları saptanan tip 1 otoimmün poliglandüler yetersizlik sendromlu bir olgunun sunulmasını amaçladık. Kırk bir yaşında erkek hastada ilk olarak kronik mukokutanöz kandidiazis ortaya çıkmış ve sonrasında adrenal yetersizlik saptanmıştır. İleri yaşlara doğru gonadal yetersizlik, alopesi, vitiligo, kronik aktif hepatit ve malabsorbsiyon tespit edilmiştir. Olgumuz birçok endokrin dışı sistem bulguları olan ve geç ortaya çıkan tip 1 otoimmün poliglandüler yetersizlik sendromu olgusudur. Tip 1 otoimmün poliglandüler yetersizlik, özellikle çocukluk çağında ortaya çıkmaktadır. Otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Herhangi bir otoimmün endokrin hastalığı saptananlar poliglandüler endokrin yetersizliği ve endokrin dışı organlara ait hastalık riski açısından yakın takip edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Otoimmün poliendokrinopati, kronik mukokutanöz, kandidiazis, addison hastalığı; hipoparatiroidizm

### Abstract

Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dys-trophy is also known as autoimmune polyglandular syndrome type I (APS-I). We report a case of late presented APS-I with non-endocrine manifestations. A 41-year-old male presented with chronic mucocuta-neous candidiasis as the first manifestation of the disease, followed by adrenal insufficiency. Other associated diseases that developed in time included gonadal insufficiency, alopecia, vitiligo, chronic urticaria, chronic active hepatitis and malabsorption. Although our patient presented late with APS-I and non-endocrine manifestations, APS-I usually occurs in childhood and is an autosomal recessive disorder characterized by a combination of autoimmune manifestations affect-ing endocrine and non-endocrine organs. In conclusion, patients with autoimmune endocrine disease should be followed on a regular basis.

**Key Words:** Polyendocrinopathies, candidiasis, chronic mucocutaneous; addison disease; hypoparathyroidism

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:778-782

Otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal distrofi (APECED; OMIM 240300), tip 1 otoimmün poliglandüler yetersizlik sendromu (tip 1 OPS) olarak bilinmektedir.<sup>1-4</sup> Hastalık genellikle 5 yaşından önce saptanan kronik mukokutanöz kandidiazis ile ortaya çıkmaktadır. Çoğunlukla 15 yaşına kadar tabloya

hipoparatiroidizm ve surrenal yetersizliği eklenmektedir. Gonadal yetersizlik, alopesi, hipotiroidizm, malabsorbsiyon ve kronik aktif hepatit gibi endokrin sistem dışı klinik tablolar da eşlik edebilmektedir.<sup>1,2,5-8</sup> Hastalar ve ailelerinde birçok endokrin organın yetersizliği ile birlikte endokrin dışı organ tutulumları saptanabilir. Bu otoimmün cevaptan dokuya özgün antikorlar ve otoimmüniteyi kontrol edici (autoimmune regulator, AIRE) gendeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır.<sup>5,6,9,10</sup>

Endokrin sistem dışı birçok klinik bulguları saptanan ve geç ortaya çıkan tip 1 OPS sendromlu bir olgumuzu sunmayı amaçladık.

Geiş Tarihi/Received: 26.05.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 31.10.2006

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve  
Metabolizma Hastalıkları BD, İSTANBUL  
baytaner@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

## Olgu Sunumu

Kırk bir yaşında erkek hasta sık solunum yolu enfeksiyonu, midede yanma, yağlı-sulu dışkılama, saçlarında dökülme yakınmaları ile başvurdu. Özgeçmişinde çocukluk çağında, özofageal mukozada, epidermis ve tırnaklardan *Candida albicans* izole edilmişti. İkinci dekatta alopecia areata, kronik ürtiker, gastrointestinal malabsorbsiyon, steatore, otoimmün gastrit ve duodenit tespit edilmişti. Yirmi iki yaşında viral olmayan aktif hepatit saptanmıştı. Oligospermisi olduğundan 30 ve 35 yaşlarında in vitro fertilizasyon aracılığıyla 2 çocuk sahibi olmuştu. Polikliniğimize başvurduğunda iktir tespit edilerek ve geç başlangıçlı olmasına rağmen tip 1 OPS tanısını düşündüren yukarıdaki anamnez ve laboratuvar bulguları göz önüne alınarak hastaneye yatırıldı.

Anne ve babası birinci derece akraba idi. Annesinde peptik ülser, hipertansiyon ve Diabetes mellitus, babasında tip 2 Diabetes mellitus, bronşiyal astma, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı, 3 erkek kardeşinin 1'inde ciltte iktiyoziform kabuklanmalar olduğu öğrenildi.

Fizik muayenede boyu 1.67 m, ağırlığı 48 kg, vücut kitle indeksi 17.2 kg/m<sup>2</sup>, kan basıncı 100/65 mmHg, nabız 82/dk. ve ritmik bulundu. Alopecia areata, vitiligo, ciltte ve tırnaklarda distrofik değişikliklerle beraber mantar enfeksiyonu, orofarengeal moniliazis mevcuttu. Tiroid evre 1b difüz idi. Akciğer ve kalbe ait patoloji saptanmadı. Hepatosplenomegali yoktu. Testisler 15'er mL hacimde saptandı.

Bilgilendirme sonrası yazılı oluru alınarak gerçekleştirilen laboratuvar incelemelerinde hipokortizolemi, hiperpotasemi, normalin üst sınırlarında ölçülen ACTH (soğuk tüp ve santrifüj sonrası 'chemiluminescence' metodu) değerleri, sentetik adrenokortikotrop hormona yetersiz kortizol cevabı, antiadrenal antikor pozitifliği (immünopresipitasyon yöntemi) ve radyolojik incelemede tespit edilen atrofik adrenaller nedeniyle otoimmün primer adrenal yetersizliği tanısı konulmuştur (Tablo 1 ve 2). Hastaya steroid replasmanına başlanmıştır.

Serum T3, T4 ve TSH düzeyleri normal ve tiroid otoantikoları negatif olarak saptanmıştır. Yattığı sırada steatore mevcut iken ishal takip sırasında düzelmiştir. Daha sonra da normal defekasyon ve ishal dönemleri birbirini izlemiştir. Yatışı sırasında ayrıca 25-hidroksi D vitamini düzeyi ve parathormon düzeyi de (12 pg/mL) düşük bulunmuştur (Tablo 1). İshal dönemlerinde serum kalsiyum düzeyi 8.3-8.7 mg/dL arasında ve serum fosfor düzeyi 1.5-2.9 mg/dL arasında değişmiş, ishali düzeldiği ve D vitamini replasman tedavisi yapıldığı dönemlerde serum kalsiyum düzeyleri 9.4-9.7 mg/dL seviyesine ve eş zamanlı fosfor düzeyi 4.2-4.9 mg/dL düzeylerine yükselebilmştir.

Total ve serbest testosteron düzeyleri normalden düşük, eş zamanlı LH ve FSH düzeyleri ise sekonder hipogonadizmi (hipogonadotropik hipogonadizm) düşündürecek şekilde uygunsuz normal ve normalin hemen üst sınırında olarak ölçülmüştür. Sella görüntülemesinde ve diğer ön hipofiz tetkiklerinde hipofize ait ilave bir patoloji tespit edilmemiştir.

İkterli dönemdeki incelemelerde viral göstergeleri (Hepatit B virüsü, Hepatit C virüsü, Parvovirus B19, Sitomegalovirus IgM, Epstein Barr virüsü) ve karaciğer otoantikoları (anti-LKM-1, antinükleer) negatif bulunmuştur. Hepatit kliniği düzeldikten sonra, steroid replasmanı alırken glisemi değerleri, elektrolitleri, karaciğer enzimleri normal sınırlarda bulunmuştur (Tablo 1).

Dermatolojik ve mikolojik incelemede mukozada, cilt ve eklerinden *Candida albicans* izole edilmiştir. Antifungal tedavisi hepatotoksisite dikkate alınarak planlanmıştır. Kemik mineral yoğunluğu ölçümünde T skor L1-L4 ortalaması -2.1, L1'de -2.7 ve kalça ortalaması -2.9 olarak ölçülmüş ve vitamin D eksikliği saptanmıştır. Vitamin D ile kalsiyum tedavisine başlanmıştır. Malabsorbsiyon, steatore, düşük vitamin B12 seviyesi, demir eksikliği, anemi, periferik yaymada makrositoz, gözyaşı formunda eritrositler tespit edilmiştir. Demir ve B12 preparatları ile yerine koyma tedavisi sonrası kan değerlerinde düzelme olmuştur. Ayrıca hasta, kolelitiazis ve kolesistit atağı saptandığından steroid koruması altında laparoskopik

**Tablo 1.** Hastaya ait laboratuvar bulguları.

Bulgular	Laboratuvar değerleri	Bulgular	Laboratuvar değerleri
Glukoz (70-100 mg/dL)	56	hsCRP (mg/L)	116*
Sodyum (135-146 mEq/L)	121	Kalsiyum (8.4-10.6 mg/dL)	8.0
Potasyum (3.5-5.1 mEq/L)	6.9	Fosfor (2.3-4.5 mg/dL)	3.9
Klor (95-107 mEq/L)	88	Trigliserid (50-150 mg/dL)	166
Kan üre nitrojeni (8-22 mg/dL)	16	Total kolesterol (112-200 mg/dL)	125
Kreatinin (0.7-1.4 mg/dL)	0.7	HDL-k (28-75 mg/dL)	26
AST (5-42 U/L)*	1577	LDL-k (<130 mg/dL)	47
ALT (5-45 U/L)*	1272	Serbest T4 (12-22 pmol/L)	18.9
GGT (6-8 U/L)*	232	Tirotropin (TSH) (0.27-4.20 mIU/L)	1.350
LDH (240-480 U/L)*	3381	Anti -tiroid peroksidaz (0-35 IU/mL)	26
Alkalen fosfataz (90-260 U/L)*	489	Anti -tiroglobulin (10-110 IU/mL)	42
Total bilirubin (0.2-1.2 mg/dL)*	6.5	Anti-adrenal antikor (<3 IU/mL)	14
Direkt bilirubin (0-0.4 mg/dL)*	5.07	Parathormon (15-65 pg/mL)	12
Total protein (6-8 g/dL)	5.6	LH (1.7-8.6 mIU/mL)	8.05
Albumin (3.2-5.5 g/dL)	3.4	FSH (1.5-12.4 mIU/mL)	12.9
Lökosit (4000-11000/mm <sup>3</sup> )	14800	Prolaktin (4.1-18.4 ng/mL)	16.8
Trombosit (150.000-400.000/mm <sup>3</sup> )*	49000	ACTH (5-48 pg/mL)	42.6
Hemoglobin (12-18 gr/dL)	10.5	Total testosteron (2.62-15.9 ng/mL)	2.1
Hematokrit (%37-50)	30.4	Serbest testosteron (20-40 pg/mL)	19.2
Ortalama eritrosit hacmi (80-100 fL)	95.2	DHEA-S (%50-550 mg)	16.04
Ferritin (30-400 ng/mL)	120.3	PRA (1.5-5.5 ng/mL/s)	5.6
Folat (2-9 ng/mL)	5.77	Aldosteron (35-410 pg/mL)	9.3
Vitamin B12 (208-963 pmol/L)	203.7	İdrar kalsiyumu (<240 mg/gün)	178
Sedimentasyon (0-20 mm/saat)	8	25(OH)D3 vitamini (20-40 ng/dL)	8.5

AST: Aspartat transaminaz; ALT: Alanin transaminaz; GGT: Gamaglutamil transpeptidaz; LDH: Laktat dehidrogenaz hsCRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein; HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; LH: Luteinizan hormon; FSH: Folikül stimulan hormon; ACTH: Adrenokortikotrop hormon; DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sulfat; PRA: Plazma renin aktivitesi.\*: Akut viral-olmayan hepatit kliniği döneminde tespit edilen laboratuvar bulguları.

**Tablo 2.** Sentetik adrenokortikotrop hormon (Synacten 1 mg/im) sonrası serum kortizol değerleri.

Synacten 1 mg (im)	Bazal	1. saat	3. saat	5. saat	24. saat
Kortizol (µg/dL)	0.5	0.5	1.4	1.0	2.0

kolesistektomi ameliyatı geçirmiştir. Hasta halen steroid (glukokortikoid ve mineralokortikoid) replasman tedavisi altında izlenmektedir

### Tartışma

Otoimmün ‘poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal distrofi’ veya ‘kandida endokrinopati’ sendromu şeklinde de adlandırılan tip 1 OPS’in temel klinik özelliği ana komponentlerinden (kronik kandidiazis, kronik hipoparatiroidizm ve otoimmün adrenal yetersizliği) en az ikisinin birlikte bulunmasıdır.<sup>1-4</sup> Otoantikorlar hastalık çıkmadan yıllar önce saptanabilir, hastalığın güçlü ve

erken göstergesi olabilir.<sup>6</sup> Otoimmün patolojik süreci başlatan olaylar tam belli değildir. Genetik ve çevresel etmenler sorumlu tutulmaktadır. Otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Özellikle kromozom 21.q223 tarafından kodlanan AIRE genindeki mutasyonlardan kaynaklandığı saptanmıştır.<sup>9,10</sup> İran’lı Yahudilerde 1/600-9.000, Finlandiya’da 1/25.000, Sardunya’lılarda 1/14.500 ve Norveç’te ise 1/80.000 olarak bildirilmektedir.<sup>11-14</sup> Kadın/erkek oranı 0.8-2.4 arasındadır. Ortaya çıkışında kronolojik sıralama kandidiazis, hipoparatiroidizm ve adrenal yetersizlik şeklindedir. Çoğunlukla genç yaşlarda başlar ve 20 yaş öncesinde

ortaya çıkar. Beşinci dekada kadar ilişkili hastalıkların saptanabileceği bildirilmektedir.<sup>6,12,15</sup> Olgumuzda mukokutanöz kandidiazis, adrenal yetersizlik ve sonraki dekadlarda hipoparatiroidizm tespit edilmiştir. Kriterlerin OPS tip 1 tanısı için geç ortaya çıkmış olması olgumuza ait ilginç ve önemli bir özellik oluşturmaktadır. Ayırıcı tanıda adrenal otoantikör pozitifliği ve otoimmüniteyle ilgili histopatolojik bulguların (otoimmün gastrit) saptanmış olması önemlidir. Serum kortizol düzeyinin düşük olması ve ACTH uyarı testine cevapsız kalması, serumda antiadrenal antikörlerinin tespit edilmesi, hiponatremiye belirgin hiperpotaseminin eşlik etmesi ve sella görüntülemesinde hipofizde patolojik bir görüntüleme bulgusunun olmaması primer adrenal yetersizlik tanısını desteklemektedir. ACTH ölçümünün teknik şartlara bağlı olarak değişkenlik gösterebilmesi ölçülen düzeyin normal üst sınırlarında tespit edilmesini açıklayabilir.

Olgumuz, OPS tip 1 özelliklerini ileri yaşlarda tamamlamıştır. Çocukluk yaşlarında mukokutanöz kandidiazis, zamanla cilt bulguları eklenerek 2. dekad sonrası surrenal yetersizliği, 3. dekad sonrası ise hipoparatiroidizm ortaya çıkmıştır. İshal dönemlerinde hipokalsemi ve hipofosfatemi, ishali düzeldiği ve D vitamini tedavisi yapıldığı sırada ise normokalsemi ile üst sınırdaki ve üst sınırı hafif geçen fosfat düzeylerinin ortaya çıkması, parathormon düzeyinin ise sürekli düşük kalması malabsorbsiyonun maskeleyiği hafif bir primer hipoparatiroidizmin de bulunduğu şeklinde yorumlanmıştır. Takiplerinde malabsorbsiyona bağlı gastrointestinal sistem bulguları, cilt ve mukozalara ait bulgular zaman zaman belirginleşmektedir.

Otoimmün poliglandüler yetersizlik sendromunda majör klinik bulgularla birlikte minör kabul edilen endokrin ve endokrin dışı birçok klinik bulgu tabloya eşlik edebilmektedir. Özellikle uzun takip ile tip 1 OPS'de hipogonadizm, alopesia, kronik hepatit, kronik atrofik gastrit, pernisiyöz anemi, vitiligo, malabsorbsiyon, Sjögren sendromu, otoimmün tiroid hastalığı, keratokonjunktivit, hipofizit, Turner sendromu, tip 1 Diabetes mellitus, hemolitik anemi ve vaskülitin değişik oranlarda

saptandığı bildirilmektedir.<sup>1,2,5-8</sup> tip 1 OPS sendromlu olgumuza ait majör klinik ve laboratuvar bulgular geç yaşlarda ortaya çıkmıştır. Ayrıca malabsorbsiyon, viral olmayan hepatit, B12 eksikliği, hipogonadizm, alopesi, vitiligo ve kolelitiazis tespit edilmiştir.

Adrenokortikotrop hormon düzeyinin çok yüksek olmaması ve hipogonadizmin sekonder olduğunun düşünülmesi otoimmün hipofizit ve hedef organ yetersizliğinin beraber olacağını da akla getirmektedir. Ancak görüntülemeler ve diğer tetkiklerde ilave bir patoloji saptanmadığından bu konuda net bir yorum yapmak mümkün değildir. Primer testiküler yetersizliğe ek olarak hipofizer gonadotropin eksikliklerin birlikte olacağı göz önünde bulundurularak hasta takip edilmektedir.

Endokrin bir organa ait yetersizlik saptandığında beraberindeki klinik tabloları araştırmak ve aile bireylerini taramak için endokrin bezlere ait fonksiyonel değerlendirmeler (TSH, FSH, LH, serbest T4, testosteron, estradiol, açlık sabah kortizolü ve glukoz, sodyum, potasyum, kalsiyum, kan sayımı, gerekirse ACTH uyarı testi), serolojik incelemeler (adacık hücrelerine, glutamik asit dekarboksilaza, insüline, tiroid peroksidazına, tiroid stimulan hormon reseptörüne, sitokrom P450 enzimlerine, pariyetal hücrelerde H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPaz'a, intrinsik faktöre, transglutaminaz ve gliadine karşı otoantikörler) ve genetik inceleme (özellikle OPS tip 1 için AIRE geninin moleküler analizi, insan lökosit antijenleri ve altgruplarının analizi) yapılabilir.<sup>2,5,6</sup>

Olgumuzda geç ortaya çıkan tip 1 OPS ve endokrin sistem dışı birçok klinik tablo saptanmıştır. Öte yandan hastamızın soy geçmişinde bir kardeşinde cilde ait distrofik bulgular haricinde bir özellik bulunamamış ve AIRE gen mutasyonu henüz çalışılmamıştır. Bir otoimmün endokrin hastalığı saptandığında diğer endokrin ve endokrin sistem dışı organlara ait hastalıklar açısından yakın takip yapılmalıdır. Hasta ve ailesi bilgilendirildiğinde, bozukluğa ait komponentler erken saptandığında hastalıktan korunma sağlanırken, hastalığa bağlı mortalitede önleneyecektir.

**KAYNAKLAR**

1. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Clinical review 93: Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1049-55.
2. Chen Q, Kukreja A, Maclaren M. The polyglandular syndromes. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company; 2006.p.819-36.
3. Ahonen P. Autoimmune polyendocrinopathy--candidosis--ectodermal dystrophy (APECED): Autosomal recessive inheritance. *Clin Genet* 1985;27:535-42.
4. Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann* 1980;9:154-62.
5. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2983-92.
6. 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;23:327-64.
7. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Clinical review 93: Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1049-55.
8. Meriluoto T, Halonen M, Pelto-Huikko M, Kangas H, Korhonen J, Kolmer M, et al. The autoimmune regulator: A key toward understanding the molecular pathogenesis of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Keio J Med* 2001;50:225-39.
9. Finnish-German APECED Consortium. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet* 1997;17:399-403.
10. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, Kudoh J, Minoshima S, Heino M, et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* 1997;17:393-8.
11. Zlotogora J, Shapiro MS. Polyglandular autoimmune syndrome type I among Iranian Jews. *J Med Genet* 1992;29:824-6.
12. Ahonen P, Myllärniemi 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.
13. 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.
14. Myhre AG, Halonen M, Eskelin P, Ekwall O, Hedstrand H, Rorsman F, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS I) in Norway. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:211-7.
15. Muir A, Maclaren NK. Autoimmune diseases of the adrenal glands, parathyroid glands, gonads, and hypothalamic-pituitary axis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20:619-44.