

Autoimuni poliglandularni sindrom u dječjoj i adolescentnoj dobi

Andritsos, Vereniki

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:007247>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-15**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINE

Vereniki Andritsos

AUTOIMUNI POLIGLANDULARNI SINDROM U DJEČJOJ I ADOLESCENTNOJ DOBI

Diplomski rad

Rijeka, 2024

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINE

Vereniki Andritsos

AUTOIMUNI POLIGLANDULARNI SINDROM U DJEČJOJ I ADOLESCENTNOJ DOBI

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Srećko Severinski, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____,

pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med.
2. izv. prof. dr. sc. Nado Bukvić, dr. med.
3. prof. dr. sc. Goran Palčevski, dr. med.

Rad se sadži 39 stranica, 2 slike i 35 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Posebno se zahvaljujem svom mentoru izv. prof. dr. sc. Srećku Severinskom, dr. med. na pristupačnosti i izdvojenom vremenu.

Zahvaljujem se svim profesorima Medicinskog fakulteta, koji su se trudili prenijeti svoje znanje i iskustvo.

Zahvaljujem se svojoj obitelji, posebno svojoj mami, koja me potiče da slijedim svoje snove i koja mi pruža snagu svaki dan.

Za kraj, zahvaljujem se svom dečku i svojim prijateljima i kolegama, koji su mi pružali podršku i lijepe trenutke tijekom studiranja.

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. SVRHA RADA..... | 3 |
| 3. PODJELA AUTOIMUNIH POLIGLANDULARNIH SINDROMA | 4 |
| 4. PATOGENEZA AUTOIMUNIH POLIGLANDULARNIH SINDROMA..... | 5 |
| 4.1. GENETIČKI I IMUNOLOŠKI ČIMBENICI..... | 6 |
| 4.2. OKOLIŠNI ČIMBENICI | 9 |
| 5. AUTOIMUNI POLIGLANDULARNI SINDROM TIP 1 | 10 |
| 5.1. EPIDEMIOLOGIJA..... | 11 |
| 5.2. KLINIČKA SLIKA..... | 12 |
| 5.2.1. Kronična mukokutana kandidijaza | 13 |
| 5.2.2. Hipoparatiroidizam | 14 |
| 5.2.3. Addisonova bolest..... | 15 |
| 5.2.4. Ostale endokrine manifestacije | 15 |
| 5.2.5. Neendokrine manifestacije..... | 17 |
| 6. AUTOIMUNI POLIGLANDULARNI SINDROM TIP 2 | 19 |
| 7. IPEX SINDROM | 20 |
| 8. AUTOANTITIJELA U PROBIRU AUTOIMUNIH POLIGLANDULARNIH SINDROMA..... | 22 |
| 9. DIJAGNOZA AUTOIMUNIH POLIGLANDULARNIH SINDROMA..... | 24 |
| 10. LIJEČENJE AUTOIMUNIH POLIGLANDULARNIH SINDROMA..... | 26 |
| 11. RASPRAVA | 28 |

| | |
|----------------------|----|
| 12. ZAKLJUČAK | 30 |
| 13. SAŽETAK | 31 |
| 14. SUMMARY | 32 |
| 15. LITERATURA | 33 |
| 16. ŽIVOTOPIS | 39 |

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

APS - Autoimuni poliglandularni sindrom

PDS - Sindrom višežljezanog zatajenja/deficita (engl. *Polyglandular Deficiency Syndrome*)

APS-1 - Autoimuni poliglandularni sindrom tip 1

APS-2 - Autoimuni poliglandularni sindrom tip 2

IPEX - imunodisregulacija-poliendokrinopatija-enteropatija-x vezani sindrom

APECED - autoimuna poliendokrinopatija-kandidijaza-ektodermalna distrofija (engl. *Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy*)

AIRE - autoimuni regulatorni gen

KMK - kronična mukokutana kandidijaza

HP - hipoparatiroidizam

FOXP3 - forkhead box P3 gen/protein

DMT1 - dijabetes melitus tip 1

HLA - sustav humanog leukocitnog antigena (engl. *Human Leukocyte Antigen*)

AB - Addisonova bolest

Treg - regulatorne T stanice

NALP5 – leucinom bogat protein 5 (engl. *NACHT leucine-rich-repeat protein 5*)

IL-17 - interleukin 17

IL-22 - interleukin 22

PTPN22 - protein tirozin fosfataza bez receptora 22 (engl. *Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor type 22*)

CTLA-4 - protein 4 povezan sa citotoksičnim T limfocitima (engl. *Cytotoxic T Lymphocyte Associated protein 4*)

anti-GAD65 - antitijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline 65 (engl. *anti-glutamic acid decarboxylase 65*)

anti-IA-2 - antitijela na tirozin fosfatazu (engl. *Islet Antigen 2*)

anti-ZnT8 - antitijela na transporter cinka 8 (engl. *Zink Transporter Protein 8*)

ACTH - adrenokortikotropni hormon

FSH - folikulostimulirajući hormon

LH - luteinizirajući hormon

anti-TPO - antitijela na tireoidnu peroksidazu

anti-TG - antitijela na tireoglobulin

anti-IFN- ω - antitijela na interferon omega

anti-IFN- α 2 - antitijela na interferon alfa 2

ACA - antitijela na koru nadbubrežne žlijezde (engl. *Adrenal Cortex Antibodies*)

CYP450c21 - 21-hidoksilaza

CYP450c17 - 17a-hidroksilaza

PTH - paratireoidni hormon

HSCT - transplantacija hematopoetskih matičnih stanica (engl. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*)

1. UVOD

Autoimuni poliglandularni sindrom (engl. *Autoimmune Polyglandular Syndrome*, APS), poznat i kao sindrom višežljezdanog zatajenja ili deficita (engl. *Polyglandular Deficiency Syndrome*, PDS), predstavlja naziv za heterogenu skupinu rijetkih bolesti, nastalih autoimunim procesom, koje su karakterizirane istovremenim ili susljednim funkcionalnim deficitom dvaju ili više endokrinih organa. (1) Autoimunom bolešću mogu biti zahvaćeni, osim endokrinih, i neendokrini organi, sudjelujući tako u stvaranju šarolike kliničke slike koja označava navedeni sindrom. Prvo je izvješće o istovremenim multiplim endokrinim bolestima u jednog pacijenta dokumentirano mnogo godina prije nastanka klasifikacije APS-a. Schmidt je godine 1926. opisao dva slučaja pacijenata s Addisonovom bolešću i kroničnim limfocitnim tiroiditisom, kombinaciju poremećaja danas poznatu kao Schmidtov sindrom. (2)

Glavna je značajka APS-a gubitak tolerancije na vlastite antigene, koja posljedično dovodi do autoimunog oboljenja i multiplih endokrinih, ali i neendokrinih organa. Ostala obilježja sindroma čine podmukli karakter prezentacije simptoma, pojava cirkulirajućih antitijela, te prisustvo limfocitnih infiltrata u zahvaćenim tkivima i organima, što govori u prilog autoimunoj prirodi sindroma. Simptomi bolesti se mogu pojaviti od ranog djetinjstva sve do starije životne dobi, dok se nove komponente bolesti mogu manifestirati tijekom života. (3) Točna etiologija bolesti je još uvijek nepoznata, međutim smatra se da u njenom nastanku i razvoju ulogu igraju genetički, imunološki i razni okolišni čimbenici. Obzirom da postoje značajne varijacije u dobi pojave, obrascima kombinacija bolesti i načinima nasljeđivanja APS-a, razlikuju se dva glavna tipova bolesti: Autoimuni poliglandularni sindrom tip 1 i Autoimuni poliglandularni sindrom tip 2. (4) Među glavne tipove novija nozološka klasifikacija svrstava još jedan treći tip koji je poznat pod imenom IPEX (imunodisregulacija-poliendokrinopatija-enteropatija-x vezani) sindrom. (1) APS-1 i IPEX su monogenske bolesti koje se javljaju u djetinjstvu i adolescenciji, odnosno perinatalno ili tijekom prvi nekoliko tjedana ili mjeseci života, dok je APS-2

poligenetska kompleksna genetska bolest koja se obično javlja u odrasloj, a rijetko u dječjoj i adolescentnoj dobi. (1) Osim toga, APS-1 i IPEX se javljaju rjeđe od APS-2, imaju ozbiljnije manifestacije i potencijalno fatalni ishod, te varijabilnu prezentaciju koja često čini njihovu dijagnozu izazovnom. (3) Stoga, pravodobno otkrivanje, pomno praćenje i kvalitetno zbrinjavanje pacijenata s autoimunim poliglandularnim sindromom, mogu uveliko utjecati na tijek bolesti i njihovu kvalitetu života.

2. SVRHA RADA

Svrha ovog diplomskog rada je sistematičan prikaz autoimunih poliglandularnih sindroma koji se javljaju u dječjoj i adolescentnoj dobi. Autoimuni poliglandularni sindrom veoma je rijedak. Podjeljen je u nekoliko tipova od kojih se samo neki gotovo uvijek javljaju u djece, te će stoga isti biti posebno istaknuti. Opisane su podijela, patogeneza, klinička slika, probir, dijagnoza i liječenje autoimunih poliglandularnih sindroma. Radi svoje rijetkosti, sindrom bude često nedovoljno dijagnosticiran, zbog toga od velike su važnosti probir i pravovremena dijagnoza. Rana dijagnoza i adekvatno liječenje su presudni za poboljšanje kvalitete života bolesnika s autoimunim poliglandularnim sindromom.

3. PODJELA AUTOIMUNIH POLIGLANDULARNIH SINDROMA

Ovisno o genetičkim i imunološkim značajkama njihove patogeneze, kliničkim manifestacijama i dobi nastupa, autoimuni se poliglandularni sindromi dijele u dva glavna tipa: autoimuni poliglandularni sindrom tip 1 (APS-1) i autoimuni poliglandularni sindrom tip 2 (APS-2). Novije klasifikacije APS-a svrstavaju među glavne tipove i rijetki IPEX (imunodisregulacija-poliendokrinopatija-enteropatija-x vezani) sindrom. Uz glavne tipove APS-a, opisana su još dva, autoimuni poliglandularni sindromi tip 3 i tip 4 (APS-3 i APS-4), međutim oni se smatraju varijantama APS-a tipa 2. (1)

Autoimuni poliglandularni sindrom tip 1, poznat i pod imenom autoimuna poliendokrinopatija-kandidijaza-ektodermalna distrofija (APECED), rijetka je monogenska autoimuna bolest uzrokovana homozigotnim mutacijama u autoimunom regulatornom genu (engl. *Auto-Immune REgulator gene*, AIRE) i gubitka funkcije istog. Inaktivacija AIRE gena rezultira gubitkom centralne tolerancije, procesa kojim se T limfociti sa potencijalnom reaktivnošću prema vlastitim antigenima timusa eliminiraju, čime se ujedno sprječava autoimunost. APS-1 se javlja u djetinjstvu i obilježava ga klasični trijas kliničkih manifestacija koje čine kronična mukokutana kandidijaza (KMK), hipoparatiroidizam (HP) i primarna insuficijencija nadbubrežne žlijezde (Addisonova bolest, AB). (5, 6, 7) Sindrom IPEX također je monogenska bolest nastala mutacijom u FOXP3 (engl. *forkhead box P3*) genu u regulatornim T stanicama, što dovodi do teške autoimunosti i imunološkog deficita. Više od polovice pacijenata s IPEX sindromom prezentira klasični trijas simptoma koji uključuju enteropatiju, dijabetes melitus tip 1 (DMT1) i dermatitis. (1, 7) Najčešći među autoimunim poliglandularnim sindromima je APS-2 koji je, za razliku od APS-a tipa 1 i IPEX sindroma, poligeniski, kompleksni genetski poremećaj povezan sa HLA (engl. *Human Leukocyte Antigen*) i ne-HLA genima. Sindrom se obično javlja u odrasloj dobi, te ga karakteriziraju primarna insuficijencija

nadbubrežne žlijezde (Addisonova bolest, AB) udružena s autoimunom bolešću štitnjače (Schmidtov sindrom) i/ili sa DMT1 (sindrom Carpenter). (1, 4)

APS-3 je opisan kod adolescenata i odraslih, te suprotno tipovima 1 i 2, ne zahvaća nadbubrežnu žlijezdu. Karakteriziranju ga obavezno prisustvo autoimune bolesti štitnjače i neke druge autoimune bolesti, osim AB-i i/ili HP-a. Osim toga, može se prezentirati i drugim autoimunim poremećajima kao što su: dijabetes melitus tip 1 (APS3a), atrofični gastritis i perniciozna anemija (APS3b), vitiligo, alopecija i miastenija gravis (APS3c). (8) Četvru skupinu čini APS-4 i uključuje različite kombinacije autoimunih bolesti koje ne mogu biti svrstane među prethodno spomenuti tipovima APS-a, i koje zahvaćaju neki endokrini organ i minimalno još jedan endokrini ili neendokrini organ. Što se tiče ove kategorije APS-a, epidemioloških podataka nema, dok kliničkih podataka ima vrlo malo. (9)

4. PATOGENEZA AUTOIMUNIH POLIGLANDULARNIH SINDROMA

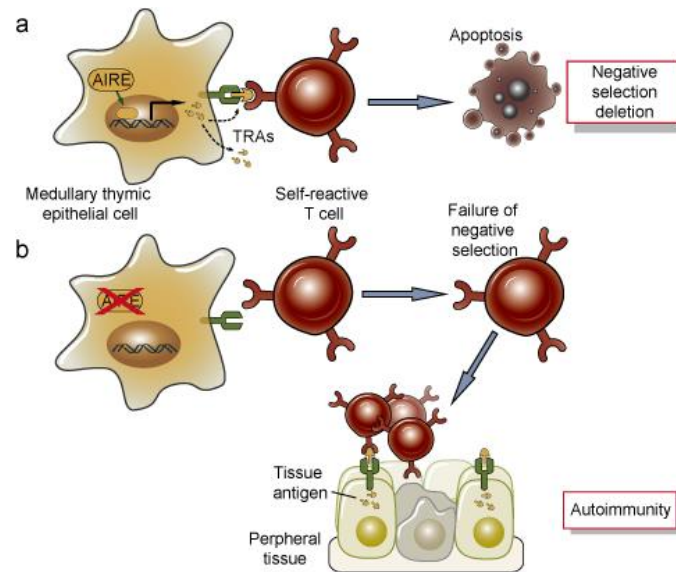
Poznato je da se različiti tipovi autoimunog poliglandularnog sindroma (APS) razlikuju, osim po kliničkoj prezentaciji, i po svojem patogenetskom mehanizmu, odnosno genetičkim i imunološkim značajkama. Kao i ostale autoimune bolesti tako i bolesti skupine APS-a nastaju usljed gubitka tolerancije organizma na vlastite antigene, što posljedično dovodi do nastanka autoimunosti. Limfocitna infiltracija endokrinih i neendokrinih organa, prisutnost autoantitijela usmjerena ka zahvaćenim organima i defekti staničnih i humoralnih odgovora organizma čine tipična obilježja sindroma. (10) Endokrini organi koji su obično zahvaćeni APS-om uključuju paratiroidne i nadbubrežne žlijezde, te štitnjaču i gušteraču. Uz endokrine mogu biti zahvaćeni i bilo koji drugi neendokrini organi.

4.1. GENETIČKI I IMUNOLOŠKI ČIMBENICI

Autoimuni poliglandularni sindrom tip 1, monogenska je bolest koja se nasljeđuje autosomno recesivnim obrascem, i koja nastaje mutacijom autoimunog regulatornog gena (AIRE) lokaliziranog na 21 q22.3 kromosomu. (1) Zabilježeni su slučajevi točkastih mutacija koje rezultiraju autosomno dominantnim oblikom bolesti, manje ozbiljnim od klasičnog autosomno recesivnog oblika. (6) Otkriveno je preko 60 različitih mutacija na AIRE genu što može objasniti varijabilnost kliničke slike i tijeka bolesti. (11) Među mutacijama, daleko je najčešća velika (major) Finska mutacija p.R257X, s najvećom prevalencijom u Finskoj i Rusiji, te na području istočne Europe, koja se nalazi u SAND domeni nazvanoj po proteinima Sp100, AIRE-1, NucP41/75, DEAF-1. U uobičajene mutacije spada delecija 13 parova baza (p.C322del13) u kodirajućoj regiji histonskih proteina poznatoj kao biljna homeodomena 1 (engl. *Plant Homeodomain 1*, PHD1), koja se najčešće nalazi kod osoba podrijetlom iz Norveške, Francuske i Sjeverne Amerike. (6)

Pod fiziološkim uvjetima, AIRE gen se eksprimira u medularnim epitelnim stanicama timusa i u dendritičkim stanicama, te kodira takozvani autoimuni regulator, tj. protein koji veže DNK. Uloga autoimunog regulatora je održavanje centralne tolerancije, procesa eliminacije potencijalno autoreaktivnih T stanica. Konkretnije, pomoću ovog se proteina regulira ekspresija raznih tkivno-ograničenih antigena (engl. *Tissue restricted antigens*, TRA) i perifernih antigena u timusu, te se omogućuje prezentacija istih nezrelim T stanicama, kao i konačna apoptoza i eliminacija T stanica sa receptorima visokog afiniteta na navedene antigene. Smanjena ekspresija autoimunog regulatora rezultira izostankom negativne selekcije autoreaktivnih T stanica, koje se otpuštaju u cirkulaciju, reagiraju sa tkivnim antigenima i dovode do autoimunosti. (3, 6, 11) Dokazano je da uz prethodno navedeni mehanizam AIRE ima još jednu dodatnu sposobnost odražavanja imunotolerancije indukcijom regulatornih T stanica (Treg) koje ekspimiraju FOXP3 (engl. *forkhead box P3*) i igraju veliku ulogu u inhibiciji

autoreaktivnih stanica. Posljedično, disfunkcijom AIRE ne dolazi samo do smanjene centralne tolerancije, ali i do izostanka djelovanja Treg stanica i periferne tolerancije. (3) Poremećaj tolerancije T stanica rezultira somatskom hipermutacijom B stanica i proizvodnjom antitijela visokog afiniteta koja su povezana s mnogim manifestacijama sindroma. (12)



Slika 1: Prikaz utjecaja AIRE na negativnu selekciju T stanica.

(preuzeta s internet stranice Creative Diagnostics)

Prisutnost cirkulirajućih tkivno-specifičnih autoantitijela glavna je značajka APS-a koja ujedno ukazuje na autoimunu prirodu bolesti. Mnoga su antitijela korisna jer ukazuju na postojanje tkivne upale koja može biti uzrok funkcionalnog oštećenja organa. (13) Cirkulirajuća antitijela mogu biti usmjerena na proteine i unutarstanične komponente paratireoidne, nadbubrežne i štitne žlijezde, kao i gušteračnih otočića. Mnoga su antitijela visoko specifična za APS-1, dok se neka mogu pojaviti i u drugim, češćim autoimunim bolestima. Primjer visoko specifičnih antitijela čini antitijelo na paratireoidni autoantigen NALP5 (engl. *NACHT leucine-rich-repeat protein 5*), koje je povezano s nastankom hipoparatireoidizma u pacijenata s APS-

om tipa 1. Ostala, rjeđa antitijela specifična za APS-1 uključuju antitijela na BPI Fold Containing Family B Member 1 (BPIFB1) i antitijela na regulator kalijevog kanala (engl. *Potassium channel regulator*, KCNRG), koja su povezana s pneumonitisom. Primjeri češćih antitijela su ona usmjerena na koru nadbubrežne žlijezde i na 21-hidroksilazu, a povezana su s nastankom Addisonove bolesti. (3, 6) Kod većine osoba s APS-1, prisutna su sistemska antitijela protiv citokina, primjer kojih čine antitijela na interleukine 17 i 22 (IL-17, IL-22), i na interferone tipa 1, te zbog toga ista imaju veliku dijagnostičku korist u evaluaciji pacijenata sa sumnjom na APS-1. (6)

Sindrom IPEX (imunodisregulacija-poliendokrinopatija-enteropatija-x vezani) je uzrokovan mutacijama FOXP3 gena lociranog na X kromosomu koji kodira transkripcijski faktor FOXP3, također poznatog i kao skurfin. (1) Zabilježeno je više od 70 mutacija na FOXP3 genu povezanih sa pojavom IPEX-a, i primjećeno je da se često slični genotipovi prezentiraju različitim fenotipovima. Općenito, FOXP3 protein je odgovoran za funkciju i razvoj CD4+CD25+ regulatornih T stanica, a njegova disfunkcija rezultira smanjenom proizvodnjom istih, abnormalnom proliferacijom efektornih T stanica i posljedičnom autoimunošću. (14) Osim toga, nedostatak Treg stanica je povezan s abnormalnim razvojem B stanica, nakupljanjem autoreaktivnih klonova na periferiji i stvaranjem tkivno-specifičnih autoantitijela. Kod pacijenata s IPEX-om karakteristična je prisutnost antitijela na harmonin i vilin, proteina koji služe učvršćivanju crijevnih resica, i čije je odsustvo povezano sa nastankom enteropatije. (1)

Autoimuni poliglandularni sindrom tip 2 je poligenska bolest s kompleksnim nasljeđivanjem, čija je patogeneza najvećim dijelom povezana s genima HLA sustava (engl. *Human Leukocyte Antigen*) na 6. kromosomu. Varijabilna klinička slika i nepredvidiv obrazac nasljeđivanja bolesti sugeriraju da u njoj patogenezi, osim genetskih i imunoloških čimbenika, ulogu igraju i okolišni čimbenici. (15) Glavni čimbenici koji uzrokuju poremećaje

APS-a tipa 2 smatra se da su aleli klase II (HLA-DQ i HLA-DR) koji kodiraju proteine MHC (engl. *Major Histocompatibility Complex*) klase II eksprimirane na antigen-prezentirajućim stanicama, aktiviranim T i B stanicama. (1) U nastanku velikog broja kliničkih manifestacija sindroma smatra se da sudjeluju HLA aleli B8 i DR3. (15) Kao i kod tipa 1, do nastanka tipa 2 APS-a dolazi usljed gubitka imunološke tolerancije. U ovom slučaju, HLA aleli određuju koje će tkivo biti podvrgnuto djelovanju autoreaktivnih T stanica, te se zbog toga određeni haplotipovi povezuju sa određenim bolestima. Tako, HLA-DR3/4-DQ2/8 predstavlja jedan od najrizičnijih haplotipova za nastanak Addisonove bolesti, ali je povezan i s nastankom autoimunih bolesti štitnjače i dijabetes melitusom tipa 1 (DMT1), što je razlog zbog kojeg se često te tri bolesti javljaju kod istog pacijenta. (1, 3) Uz HLA gene, neki polimorfizmi ne-HLA gena, kao što su gen za protein tirozin fosfatazu bez receptora 22 (engl. *Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor type 22*, PTPN22) i gen za protein 4 povezan sa citotoksičnim T limfocitima (engl. *Cytotoxic T Lymphocyte Associated protein 4*, CTLA-4), sudjeluju u patogenezi APS-a tipa 2. (15) Prisutnost autoantitijela je karakteristična i za APS-2. Neke primjere čine antitijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline 65 (anti-GAD65), na tirozin fosfatazu (anti-IA-2) i na transporter cinka 8 (anti-ZnT8) koja su povezana sa pojavom DMT1. (6) Više govora u antitijelima prisutnih kod pacijenata s autoimunim poliglandularnim sindromima biti će na poglavlju 8.

4.2. OKOLIŠNI ČIMBENICI

Iako je točna etiologija autoimunih poliglandularni sindroma nepoznata, zbog varijabilnosti fenotipova kod osoba s istim genotipovima, smatra se da uz genetičke postoje neki okolišni čimbenici koji dijeluju kao okidači autoimunosti. (13) Postoje teorije prema kojim u određenim slučajevima hrana, lijekovi i infekcije potiču razvitak autoimunosti. Neki okolišni čimbenici

kao što su prehrana bogata jodom, izloženost zračenju i deficit vitamina D i selenom mogu sudjelovati u razvoj autoimunih bolesti u genetički predisponiranih osoba. (16) Nadalje, postoje teorije koje povezuju virusne infekcije s nastankom autoimunih bolesti. Te su teorije potvrđene istraživanjem u kojem su miševi, prethodno inficirani reovirusom tipa 1, razvili autoimunu poliendokrinopatiju. Tu teoriju podupire koncept molekularne mimikrije prema kojem imunski sustav, nakon susreta sa stranim peptidima sličnih sekvenci kao vlastite, križno reagira sa stanicama domaćina rezultirajući autoimunošću. (4) Što se tiče APS-a tipa 2, samo su neki od okidača njegovih komponentnih bolesti poznati, a među koje se ubraja prehrana kao okidač celijakije. Poznato je da je celijakija autoimuna bolest nastala usljed intolerancije na gluten, karakterizirana intestinalnom upalom, atrofijom resica, hiperplazijom kripti i prisutnošću cirkulirajućih IgA antitijela na tkivnu transglutimazu i na gliadin. Tkivna transglutaminaza je enzim koji ima sposobnost deamidacije glutaminskih ostataka u neprobavljenim glutenskim peptidima, što posljedično vodi do povećanog vezanja deamidiranih peptida na HLA DQ2 i DQ8 molekule klase II, i do aktivacije T-staničnog odgovora. (17) Pored toga, smatra se da crijevna mikrobiota, virusne infekcije i manjak vitamina D3, potičući nastanak autoimunosti u beta stanicama gušterače, igraju ulogu u nastanku dijabetesa tipa 1. (18)

5. AUTOIMUNI POLIGLANDULARNI SINDROM TIP 1

Autoimuni poliglandularni sindrom tip 1 je rijedak, multisistemski, kompleksan genetički poremećaj koji zahvaća endokrine i neendokrine organe. Sindrom je također poznat i pod drugim nazivima, uključujući APECED i Whitaker sindrom, a karakterizira ga trijas kliničkih simptoma: kronične mukokutane kandidijaze, hipoparatiroidizma i primarne insuficijencije nadbubrežne žlijezde (Addisonova bolest). Obično se javlja u djetinjstvu i adolescenciji,

premda se mnogim bolesnicima dijagnoza postavlja tek u odrasloj dobi. Usto, primjećeno je da su, u usporedbi s općom populacijom, osobe s APS-om tipa 1 sklonije razvoju raka, što rezultira njihovim povećanim mortalitetom. (19) APS-1 je poslijedica mutacija u autoimunom regulatornom genu (opisanih u poglavlju 4.), što dovodi do disfunkcije imunološkog sustava i do nastanka autoimunosti. Do sad je zabilježeno više od 60 različitih mutacija u AIRE genu, koje mogu objasniti veliku varijabilnost u prezentaciji i prirodnom tijeku bolesti. Upravo zbog te varijabilnosti u prezentaciji i zbog svoje rijetkosti, APS-1 čini jedno potencijalno nedovoljno dijagnosticirano stanje, za čije je liječenje potrebna suradnja velikog broja specijalista. (11)

5.1. EPIDEMIOLOGIJA

APS-1 je rijedak poremećaj s incidencijom manjom od 1:100 000 stanovnika godišnje. Slučajevi osoba s navedenim sindromom prijavljeni su diljem svijeta, no najrašireniji je među povijesno izoliranim etničkim skupinama. Najveću prevalenciju sindroma nalazimo među iranskim Židovima (1:9 000), Sardinijcima (1:14 000) i Fincima (1:25 000), dok manju nalazimo u Sloveniji (1:43 000), Norveškoj (1: 80 000), Poljskoj (1: 129 000) i Francuskoj (1:500 000). Obično se APS-1 manifestira u dojenačkoj dobi, ranom djetinjstvu ili ranoj adolescenciji, najčešće između treće i pete godine života, s omjerom muškaraca i žena 3:4. (1, 20, 21) U slučaju atipičnih oblika bolesti, nastalih monoalelnim AIRE mutacijama i karakteriziranim kasnijim početkom simptoma i blažim fenotipovima, prevalencija u općoj populaciji iznosi 1:1 000. (19) U većini slučajeva, prvi simptomi bolesti se pojavljuju prije pete godine života s tim da u 75% pacijenata neendokrine manifestacije prethode endokrinim. U neendokrine spada kronična mukokutana kandidijaza, koja je ujedno i prva manifestacija bolesti i javlja se između prve, sedme i treće godine života u 60% pacijenata pogođenih bolešću. Hipoparatiroidizam je druga najčešća manifestacija bolesti, javlja se u 33% slučajeva oko pete

godine života i pogađa ranije žene nego muškarce. Addisonova se bolest obično javlja pet godina nakon pojave hipoparatiroidoze i to uglavnom prije petnaeste godine života. Kada je endokrini poremećaj prva manifestacija bolesti, gotovo uvijek se radi o hipoparatiroidizmu koju razvije oko 70%-80% pacijenata. (6, 11) Općenito, studije su pokazale da što se ranije pojavi prva manifestacija bolesti, to će se veći broj komponenata bolesti pojaviti kasnije tijekom života.

5.2. KLINIČKA SLIKA

APS-1 je obilježen sljedećim trima klasičnim manifestacijama: kroničnom mukokutanom kandidijazom, hipoparatiroidizmom i primarnom insuficijencijom nadbubrežne žlijezde (Addisonova bolest, AB). Za postavljanje dijagnoze APS-a 1 potrebno je prisustvo barem dviju od navedenih komponenti bolesti. Ostale manifestacije mogu biti endokrine i neendokrine, a između ostalog uključuju: periodični osip s vrućicom, malapsorpciju, hipogonadizam, Hashimotov tireoiditis, atrofični gastritis i pernicioznu anemiju, autoimuni hepatitis, dijabetes melitus tip 1 (DMT1), aspleniju, pneumonitis i ektodermalnu distrofiju. Ektodermalnom se distrofijom podrazumjevaju: hipoplazija cakline koja zahvaća samo trajne zube, distrofija noktiju, kalcifikacija bubnjača, keratitis, iritis, optičku atrofiju, alopeciju i vitiligo. (3, 6) Općenito, studije su pokazale pojava neke komponente bolesti u ranijoj životnoj dobi uvjetuje pojavi većeg broja komponenata bolesti kasnije tijekom života.

5.2.1. Kronična mukokutana kandidijaza

Kronična mukokutana kandidijaza (KMK) je najčešća, i obično najranija klinička manifestacija uočena u pacijenata s tipom 1 APS-a. U većini se slučajeva javlja unutar prve godine života, te s porastom dobi njena prevalencija raste. (22) Karakteriziraju je rekurentne ili perzistentne infekcije koje zahvaćaju nokte, kožu, usnu šupljinu i sluznicu genitalija, uzrokovane *Candida* spp., pretežno *Candidom albicans*. Kožne infekcije kandidom mogu rezultirati angularnim heilitisom, intertriginoznom, pelenskom ili perianalnom kandidijazom, i infekcijom vlasišta. *Candida onihomikoza*, dovodi do zadebljanja i promjene boje noktiju, kao i do paronihije, i teško ju je ukloniti. (21, 23) Mjesta najčešće zahvaćena KMK-om su sluznica usne šupljine i jednjak, dok težina kliničke slike varira i kreće se od heilitisa do ezofagitisa koji napreduje do stenoze jednjaka. (22) Blaži se oblik oralne kandidijaze klinički prezentira kao crvenilo, ulceracije i bol u kutovima usta. Kod hiperplastičnog oblika oralne kandidijaze jezik i bukalna sluznica bivaju prekriveni bijelim ili sivim plakovima i prisutna je hiperkeratoza, dok u rijedem atrofičnom obliku, sluznica je eritematozna s područjima leukoplakije ili nodula koji su potencijalno prekancerozni. Što se tiče kandidijaze jednjaka, ona se obično prezentira substernalnom boli i disfagijom, te može dovesti do stenoze koja zahtjeva endoskopsku dilataciju. Rijetkokad, kandidijaza može zahvatiti i probavni trakt i u tom slučaju uzrokuje abdominalnu bol, nadutost i proljev. (21)



Slika 2: Prikaz pacijenta sa angularnim heilitisom. (23)

5.2.2. Hipoparatiroidizam

Hipoparatiroidizam (HP) je druga najčešća pojava u pacijenata s APS-1, javlja se obično nakon KMK-e i prethodi pojavi Addisonove bolesti. Posljedice su niska koncentracija ioniziranog kalcija i hiperfosfatemija, i klinički se očituje trnjenjem ili peckanjem perioralnog područja, grčevima i tremorom ekstremiteta, te generaliziranim i fokalnim konvulzijama. Mogu se javiti i glavobolje uz povraćanje i edem papile. Kod dugog trajanja bolesti javljaju se umor, depresija, nervoza, konfuzija i usporenje fizičkog i mentalnog razvoja. U latentnoj tetaniji mogu biti pozitivni Chvostekov i Trousseauov znak. (24) Druga klinička obilježja HP-a uključuju hipotenziju, malapsorpciju i steatoreju. Općenito, simptomi hipokalcijemije mogu biti dugo nespecifični ili, u slučaju istodobne prisutnosti AB-i, maskirani zbog hipovolemije i povećane tubularne reapsorpcije kalcija. (1)

5.2.3. Addisonova bolest

Primarna insuficijencija nadbubrežne žlijezde je obično treća po redu pojava APS-a tipa 1 i nastaje poradi autoimunog oštećenja kore nadbubrežne žlijezde. Simptomi su često nespecifični, rezultat su manjka glukokortikoida i mineralokortikoida, i uključuju: umor, slabost, vrtoglavicu, ortostatsku hipotenziju, žudnju za soli, gubitak tjelesne težine i anoreksiju. Kod nekih se pacijenata pojavljuju i simptomi gastrointestinalne prirode poput mučnine, povraćanja, proljeva i bolova u truhu. (25) Hiperpigmentacija kože i sluznica najspecifičniji je znak primarne insuficijencije nadbubrežne žlijezde, a posljedica je visoke razine adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i alfa-melanocit-stimulirajućeg hormona (α-MSH) nastalih izostankom negativne povratne sprege kortizola. Laboratorijskim se testovima u takvih pacijenata mogu otkriti snižene razine bazalnog kortizola u plazmi, povišene razine ACTH-a i snižene razine aldosterona. Za život opasna komplikacija AB-i je adrenalna kriza, hitno stanje koje mogu potaknuti infekcije, kirurški zahvat i razni drugi stresni za organizam događaji. Prezentira se nizom simptoma kao što su mučnina, povraćanje, dehidracija, promijenjeni mentalni status, hipotenzija, hipoglikemija i šok, što zahtijevaju hitno zbrinjavanje. (6)

5.2.4. Ostale endokrine manifestacije

Hipogonadizam. Ovarijska insuficijencija javlja se obično u pubertetu ili u ranijoj odrasloj dobi i čini jednu od najčešćih endokrinopatija nakon HP-a i AB-i. U otprilike polovici slučajeva rezultira amenorejom, dok ostalih dovodi do preuranjene menopauze. Kod takvih su pacijentica nalaze povišene razine folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH) u plazmi i snižene razine estrogena. (26) Oko 40%-70% žena s APS-om tipa 1 će razviti prijevremenu ovarijsku insuficijenciju (POI) koja označava gubitak funkcije jajnika prije četrdesete godine života. Klinički se očituje, između ostalog, amenorejom, oligomenorejom, vazomotornim simptomima (valunge, noćno znojenje), poremećaje spavanja, vulvovaginalnom

atrofijom i nedostatkom energije. Kod pacijentica s prijevremenom ovarijskom insuficijencijom česta je prisutnost autoantitijela na stanice koje proizvode steroide (engl. *Steroid-producing cell antibodies*, StCA). Navedena se antitijela nalaze i kod pacijentica koje boluju od AB-i, što je razlog zbog kojeg te dvije bolesti često koegzistiraju. (27)

Autoimuna bolest štitnjače. Prisutnost antitijela protiv tireoidne peroksidaze (anti-TPO) i tireoglobulina (anti-TG) je česta u pacijenata s APS-om. U nekih se, uglavnom nakon puberteta, može razviti Hashimotov tireoiditis (2%-36% slučajeva) čiji je prirodni tijek obično razvoj hipotireoze, dok je hipertireoza vrlo rijetka i može se prolazno pojaviti tijekom napredovanja tiroiditisa. Stoga djecu s visokim titrom anti-TPO treba pratiti zbog potencijalnog razvoja hipotireoze. (25, 26)

Dijabetes melitus tip 1 se javlja rjeđe u sklopu APS-a tipa 1 nego u ostalim tipovima, te je nađen u 2%-33% svih bolesnika. Simptomi nastaju radi povišenih razina glukoze u krvi i uključuju umor, gubitak tjelesne težine, polidipsiju i poliuriju. Osim toga, karakteristična za APS pacijente s DMT1 je prisutnost antitijela na stanice otočića gušterače (engl. *Islet Cell Antibodies*, ICA) i antitijela na tirozin fosfatazu (anti-IA-2), dok antitijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline 65 (anti-GAD65) čine nespecifični marker budući da se mogu naći i kod pacijenata bez DMT1. Osim navedenih antitijela, često su druga organospecifična antitijela (npr. anti-TPO, antitijela na želučane parijetalne stanice) prisutna kod pacijenata s DMT1, što upućuje na povećani rizik za razvoj drugih autoimunih bolesti. Često udružene bolesti uključuju autoimune bolesti štitnjače, autoimuni gastritis, autoimuni hepatitis i vitiligo. (28)

5.2.5. Neendokrine manifestacije

Često su u pacijenata s APS-om tipa 1 prisutne, uz endokrine, i razne neendokrine manifestacije koje mogu zahvaćati brojne organske sustave. Među njima ubrajamo gastrointestinalne poremećaje, ektodermalnu distrofiju, aspleniju, Sjögrenov sindrom, pneumonitis i druge. (3, 26)

Neki od gastrointestinalnih poremećaja su atrofični gastritis, autoimuni hepatitis i malapsorpcija. **Atrofični gastritis** nastaje autoimunim oštećenjem parijetalnih stanica želuca i karakterizira ga prisutnost antitijela protiv parijetalnih stanica i unutarnjeg faktora u serumu. Smatra se da je glavni uzrok manjka vitamina B12 koji posljedično dovodi do megaloblastične, odnosno perniciozne anemije, i javlja se između desete i dvadesete godine života. Simptomi uključuju osjećaj trnjenja u ekstremitetima, gubitak ravnoteže, metalni okus u ustima, i ponekad povećanje jezika. (4, 5) **Autoimuni hepatitis** pogađa 20% pacijenata i javlja se prije dvadesete godine života. (10) Težina kliničke slike je varijabilna, međutim od velike je važnosti pažljivo praćenje pacijenata s povišenim vrijednostima jetrenih transaminaza jer tijekom bolesti može biti fulminantan i imati fatalni ishod. (26) **Malapsorpcija** je prisutna u 18%-22% slučajeva, javlja se obično u ranoj životnoj dobi, i obilježena je simptomima poput kroničnih proljeva, steatoreje ili konstipacijom. Smatra se da u njenom nastanku sudjeluje više faktora neki od kojih su celijakija, insuficijencija pankreasa, intestinalna infekcija *Candidom albicans* i intestinalna limfangiektazija. Pokazalo se da je oko 50% pacijenata pozitivno na antitijela protiv triptofan hidroksilaze (TPH-a) koja čine specifične markere intestinalne disfunkcije u pacijenata s APS-om tipa 1. Proljevi mogu biti uzrokovani i hipokalcijemijom, stoga bi se u obradi malapsorpcije trebala, uz duodenoskopiju i biopsiju, testiranje egzokrine funkcije gušterače i kulture stolice na *Candidu*, provjeriti i razina kalcija u plazmi. (25, 26)

Ektodermalna distrofija je naziv za skup poremećaja koji zahvaćaju ektodermalne strukture i uključuje:

- Hipoplaziju cakline koja zahvaća trajne zube i varira od blažih oblika s hipoplastičnom caklinom ograničenom na pretkutnjacima i kutnjacima do težih oblika koji zahvaćaju sve zube.
- Alopeciju, čija je pojava česta, obično zahvaća cijelo tijelo i javlja se u prvom desetljeću života.
- Vitiligo, koji može biti prva manifestacija bolesti, javlja se obično u drugom desetljeću života, i ima varijabilnu prezentaciju s tendencijom pogoršanja tijekom godina.
- Keratitis, iridociklitis i optičku atrofiju. Keratitis se prezentira fotofobijom, smanjenom lakrimacijom i blefarospazmom i može rezultirati sljepoćom, stoga od velike je važnosti njegovo rano otkrivanje iz zbrinjavanje.
- Ostale poremećaje poput distrofije noktiju i kalcifikacije timpanične membrane. (11, 26)

6. AUTOIMUNI POLIGLANDULARNI SINDROM TIP 2

Autoimuni poliglandularni sindrom tip 2 je najčešći među poliendokrinopatijama s prevalencijom 1,4-2,0 na 100 000 stanovnika. Može se pojaviti u bilo kojoj dobi i spolu, premda u velikoj većini slučajeva pogađa žene srednje dobi i rijetko se javlja u djetinjstvu, shodno tome ovdje će biti ukratko opisan. (8, 29) Za APS-2 je tipična prisutnost Addisonove bolesti (AB) uz ili autoimune bolesti štitnjače (Schmidtov sindrom) ili dijabetes melitus tip 1 (Carpenterov sindrom), pri čemu je AB prisutna u 100% bolesnika, autoimune bolesti štitnjače u 69%-82%, a DMT1 u 30%-52% bolesnika. Uobičajeni redoslijed pojave tipičnih komponenata sindroma je takav da se DMT1 razvija prije AB-i, dok se autoimune bolesti štitnjače razvijaju prije, istodobno ili nakon AB-i. Što se tiče autoimunih bolesti štitnjače, Gravesova se bolest obično javlja prije AB-i, za razliku od Hashimotovog tireoiditisa koji se javlja istovremeno ili nakon AB-i. Uz glavne komponente bolesti moguća je pojava raznih komorbiditeta koji se mogu manifestirati i mnogo godina nakon prve pojave bolesti, i među njima se ubrajaju: celijakija, vitiligo, alopecija, perniciozna anemija, mijastenija gravis, autoimuni hepatitis i hipogonadizam. (8, 25)

Pacijenti s tipom 2 APS-a mogu prezentirati široki spektar simptoma koji variraju od nespecifičnih, poput umora, anoreksije i bolova u trbuhu, do simptoma koji ukazuju na adrenalnu krizu kao što su hipotenzija, tahikardija i promjena mentalnog statusa. Drugi uobičajeni znakovi bolesti uključuju ortostatsku hipotenziju, hipoglikemiju i hiperpigmentaciju kože i sluznica koja govori u prilog AB-i, te poliurija i polidipsija koje upućuju na DMT1. Hipotireoza se može manifestirati bradikardijom, zastojem u rastu i odgođenim tetivnim refleksima. U 10% žena s APS-om tipa 2 dolazi do insuficijencije jajnika koja dovodi do sekundarne amenoreje prije četrdesete godine života. Ostale se pridružene bolesti javljaju s manjom učestalošću nego u APS-u tipa 1, i razvoju same kliničke bolesti često prethodi pojava autoantitijela. (2, 25, 29) Općenito, za postavljanje dijagnoze APS-a tipa 2 potrebno je

prisustvo barem dviju od glavnih komponenata bolesti. Međutim, rijetko kada se istovremeno razvijaju dvije glavne autoimune bolesti kod jedne osobe. Sindrom obično započinje s pojavom jedne glavne bolesti, bilo DMT1, AB-i ili Gravesove bolesti. (30)

7. IPEX SINDROM

IPEX je veoma rijedak hemizigotni sindrom s incidencijom manjom od 1:1 000 000, i nasljeđuje se X-vezano recesivno pogađajući uglavnom osobe muškog spola. Manifestacije sindroma se mogu pojaviti perinatalno ili kasnije tijekom života, međutim njihov je početak najčešće zabilježen tijekom prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon rođenja. U nekih se bolesnika IPEX javlja i nakon prve godine života i predstavlja kasni, odnosno blaži oblik bolesti. (14) Tri glavne kliničke manifestacije karakteriziraju IPEX sindrom, i to su enteropatija, endokrinopatija i dermatitis. Glavna značajka sindroma, ujedno i prvi simptom u većini slučajeva, je enteropatija s pratećim vodenastim proljevima i malapsorpcijom. **Enteropatija** se javlja obično unutar prvih šest mjeseci života, i može se otkriti crijevnom biopsijom koja pokazuje atrofiju resica i infiltraciju lamine proprie i sluznice aktiviranim T-stanicama. (31) Oštećenje arhitekture crijevnih resica dovodi do sindroma malapsorpcije i vodenastih proljeva koji mogu sadržavati krv i sluz, i posljedično tome malapsorpcija dovodi do gubitka tjelesne težine, kaheksije i zastoja u razvoju. Druge atipične gastrointestinalne manifestacije uključuju kolitis, gastritis, i egzokrinu insuficijenciju gušterače koja može pogoršati postojeći proljev. Osim biopsije, od koristi za postavljanje dijagnoze mogu biti cirkulirajuća autoantitijela koja razvijaju pacijenti s IPEX-om, pa služe kao specifični markeri bolesti. Riječ je o antitijelima protiv harmonina i vilina, proteina koji služe učvršćivanju crijevnih resica i čiji nedostatak dovodi do enteropatije. Osim u crijevima, navedeni se proteini eksprimiraju i u bubrežnim proksimalnim tubulima, što može objašnjavati visoku prevalenciju nefritisa u bolesnika s

enteropatijom. Ostala autoantitijela koja se mogu naći kod bolesnika s IPEX-om su antitijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline i antitijela na stanice otočića gušterače, koja su povezana s pojavom dijabetesa tipa 1. (3, 31)

Endokrinopatija je posljedica pretjerane reakcije aktiviranih T-stanica i javlja u većine pacijenata s IPEX-om. Njena najčešća manifestacija je dijabetes melitus tip 1 (DMT1) koji se razvija u prvoj godini života, i uz to često je prisutna autoimuna bolest štitnjače, bilo kao hipotireoza ili hipertireoza. (14, 31) **Dermatitis** se obično prezentira u obliku ekcematoznog osipa (eritrodermija u novorođenčadi), iako su zabilježeni i psorijaziformni i ihtioziformni dermatitisi. U ostale se dermatološke manifestacije ubrajaju heilitis, kožne lezije uslijed alergija na hranu, alopecija, kao i rjeđi pemphigoid nodularis i epidermolysis bullosa acquisita. Većina pacijenata s IPEX-om ima i druge autoimune poremećaje koji uključuju Coombs-pozitivnu hemolitičku anemiju, trombocitopeniju, neutropeniju, autoimuni hepatitis i nefropatiju (intersticijski nefritis, membranska nefropatija). Također mogu biti prisutne limfadenopatija i splenomegalija. Ozbiljne bakterijske infekcije, kao što su meningitis, sepsa, upala pluća i osteomijelitis, obično su uzrokovane patogenima poput stafilokoka, enterokoka, kandidate i citomegalovirusa, i mogu biti povezane s neutropenijom, pothranjenošću ili imunološkom disregulacijom. Intrauterino se sindrom prezentira hidropsom, deskvamacijom kože, intrauterini zaostatom rasta i fetalnom akinezijom, i može dovesti do spontanog pobačaja. Općenito je prognoza IPEX sindroma loša i većina djece umire unutar prve dvije godine života uslijed teške malapsorpcije, metaboličkih poremećaja, ili sepse. (31, 32)

8. AUTOANTITIJELA U PROBIRU AUTOIMUNIH POLIGLANDULARNIH SINDROMA

Djeca i adolescenti s kliničkom slikom koja budi sumnju na neki autoimuni poliglandularni sindrom (APS), ili s braćom i sestrama kojima je dijagnosticiran APS, kandidati su za probir na neki APS, kako bi se bolest otkrila na vrijeme, i to prije svoga potpunog razvoja i pogoršanja. Nadalje, sumnju na APS-1 trebala bi potaknuti pojava hipoparatiroidizma bez dismorfičnih obilježja nakon neonatalnog razdoblja. (33) Jedno od glavnih obilježja APS-a je prisutnost cirkulirajućih tkivno-specifičnih autoantitijela koja mogu ujedno biti vrlo korisna u probiru pacijenata sa subkliničkom slikom ili potvrđivanju dijagnoze u onih s manifestnom slikom bolesti. Osim tkivno-specifičnih, opisano je nekoliko neutralizirajućih antitijela na citokine koja se nalaze u gotovo svih APS-1 pacijenata bez obzira na vrstu mutacije i klinički fenotip, i predstavljaju dijagnostičke markere izbora pošto njihovo odsustvo isključuje dijagnozu sindroma. U ta se antitijela ubrajaju antitijela na interferone tipa 1, uglavnom na interferon omega (anti-IFN- ω) i alfa 2 (anti-IFN- α 2), te antitijela na interleukine 17 (anti-IL-17) i 22 (anti-IL-22). Budući da se anti-IFN- ω mogu otkriti s visokom osjetljivošću tijekom dojenačke dobi i prije razvoja kliničkih manifestacija, njihovo rano otkrivanje ima značajnu dijagnostičku korist kod djece. (12, 34) Nadalje, antitijela na IL-17 i IL-22 su karakteristična za APECED pacijente s kroničnom mukokutanom kandidijazom, međutim rijetko se nalaze u onih bez KMK-e. Poznato je da su za učinkovitu imunost protiv *Candida albicans* imperativne CD4+ T stanice (Th17) i sekrecija IL-17 i IL-22, stoga neučinkovita proizvodnja ili signalizacija interleukina predisponira razvoj KMK-e. (12)

Tkivno-specifična antitijela mogu biti usmjerena protiv paratiroidnih i nadbubrežnih žlijezdi, štitnjače, gastrointestinalnog sustava, jetre, gušterače i kože, te ovdje će neka od njih biti ukratko spomenuta. Utvrđeno je da su antitijela na NALP5 vrlo specifična i prisutna u oko polovici APS-1 pacijenata s hipoparatiroidizmom, dok se često povezuju i s ovarijskom

insuficijencijom i s Addisonovom bolešću. Autoantitijela protiv nadbubrežne žlijezde mogu biti prisutna u nekih pacijenata mnogo godina prije pojave klinički očite AB-i. Među njima se ubrajaju autoantitijela na koru nadbubrežne žlijezde (engl. *Adrenal cortex antibodies*, ACA), 21-hidroksilazu (CYP450c21), te na 17 α -hidroksilazu (CYP450c17) i enzim za cijepanje bočnog lanca (CYP450scc), a povezana su s autoimunim razaranjem zone glomerulose i fasciculate kore nadbubrežne žlijezde. Autoantitijela na CYP450c21 ili ACA mogu se otkriti u do 48% djece koja imaju HP sa ili bez KMK-e i bez manifestne AB-i, i njihova prisutnost ukazuje na visoku vjerojatnost razvoja AB-i. (1, 12) Sva djeca s APS-om tipa 1 bi se trebala povremeno testirati na antitijela protiv NALP5 i CYP450c21 kako bi se minimalizirao rizik od razvoja bolesti i izbjegle potencijalne komplikacije. (6) S obzirom da između pojave KMK-e, HP-a i AB-i može proći puno godina, preporučeno je da se napravi probir na prisutnost nadbubrežnih autoantitijela u djece s dijagnosticiranom KMK-om i/ili HP-om koji se treba ponoviti i u slučaju negativnog nalaza. (1) Radi nasljedne komponente autoimunih poliglandularnih sindroma, preporučuje se probir na autoantitijela, osim pacijentima za koje postoji sumnja na sindrom, i srodnicima prvog koljena. (16)

Dio pacijenata s jednom autoimunom bolešću može, nakon varijabilnog razdoblja latencije, razviti i druge komponente bolesti. Stoga je bitno identificirati pacijente s potencijalom razvoja „kompletnog“ APS-a tipa 2. Prisutnost jedne bolesti karakteristične za ovaj sindrom i jednog ili više autoantitijela karakterističnih za ostale komponente sindroma uz prisutnost subkliničkog oštećenja ciljnog organa, trebala bi upućivati na „subkliničku“ sliku sindroma. Primjer pacijenata sa subkliničkim APS-om tipa 2 činili bi oni s istovremenom prisutnošću AB-i, autoantitijela štitnjače i subkliničkom hipo- ili hipertireozom. (25, 30) Na temelju toga, preporučeno je da se djeca s autoimunom bolešću štitnjače, DMT1 ili AB-u povremeno testiraju prate na druge autoimune bolesti koje mogu biti dio APS-a tipa 2. (8) Štoviše, anti-TPO, anti-TG, anti-GAD65, anti-IA-2 i CYP450c2121 antitijela, korisna su u probiru za APS-

2 u pacijenata s nekom od triju prethodno navedenih autoimunih bolesti. U slučaju negativnih nalaza, potrebno je ponovno određivanje antitijela svakih nekoliko godina. (35)

9. DIJAGNOZA AUTOIMUNIH POLIGLANDULARNIH SINDROMA

Rijetkost, kompleksnost i nespecifične kliničke manifestacije čine dijagnozu autoimunih poliglandularnih sindroma izazovnom. Između pojave različitih komponenata sindroma može proći puno godina, budući da se iste u većini slučajeva ne javljaju istodobno, dok razvoju bolesti može prethoditi pojava autoantitijela. Stoga, klinički se manifestne komponente sindroma smatraju samo „vrhom ledenog brijega“, i mogu upozoravati na postojanje drugih latentnih autoimunih bolesti. (25, 30) Shodno tome, probir na autoantitijela čini jedan važan dio dijagnostičke obrade djece koja boluju od neke autoimune bolesti. Dijagnoza APS-a može se postaviti pomoću: 1. kliničke slike i pozitivne obiteljske anamneze na neki APS, 2. pozitivnim nalazom probira na autoantitijela kod pacijenata kod kojih postoji sumnja na poliendokrinopatiju, 3. procjene funkcije pojedinih organa u pacijenata s pozitivnim nalazom autoantitijela, i 4. genetičkom analizom na mutacije. (15, 16) Klinička prezentacija APS-a je varijabilna i obično nije sama po sebi dovoljna za postavljanje dijagnoze. Iako bi za postavljanje dijagnoze trebale biti prisutne barem dvije od glavnih komponenata bolesti, sumnju na APS bi trebala probuditi i pojava samo jedne glavne, ili čak „manje“ komponente bolesti u djetinjstvu. (26)

Obično se dijagnoza kronične mukokutane kandidijaze, često prve manifestacije tipa 1 APS-a, postavlja ne temelju kliničke slike, obilnog rasta *Candide albicans* iz uzetog brisa kože u kulturi i brzom povlačenju simptoma uzimanjem antikandidne terapije. (26) U slučaju pozitivnih nalaza autoantitijela na ostale autoimune bolesti, sljedeći je dijagnostički postupak periodička procjena funkcije pojedinih organa, kako bi se ustanovio stupanj oštećenja

zahvaćenih organa, odnosno progresija bolesti. Pravovremeno otkrivanje nekog organskog oštećenja omogućuje rani početak liječenja i minimizaciju nepoželjnih ishoda bolesti. (15)

Hipoparatiroidizam se može dokazati biokemijskim pretragama koje karakterizira hipokalcijemija, hiperfosfatemija, normalni ili niski paratiroidni hormon (PTH), i često niske koncentracije magnezija u plazmi. Osim toga, pacijentima s tipom 1 APS-a, bez obzira da li imaju ili nemaju hipoparatiroidizam, trebale bi se barem jedanput godišnje određivati razine kalcija, fosfata i PTH-a, kako bi se izbjegla potencijalna hipokalcijemična mišićna tetanija. (26, 34)

Primarna insuficijencija nadbubrežne žlijezde se laboratorijski očituje niskim razinama bazalnog kortizola u plazmi, hiponatrijemijom, hiperkalemijom, niskim razinama aldosterona, povišenom aktivnošću renina u plazmi, te povišenim ACTH-om. Ukoliko nema kliničkih dokaza bolesti, ali je nalaz autoantitijela nadbubrežne žlijezde pozitivan, preporučeno je praćenje aktivnosti renina u plazmi, kao i razina kortizola ACTH stimulacijskim testom, kako bi se smanjio rizik od progresije bolesti i adrenalne krize. (26)

Nadalje, procjena razina FSH-a, LH-a, te jetrenih transaminaza, predstavlja važni dio dijagnoze budući da može upućivati na hipogonadizam i autoimuni hepatitis. (34) Nalaz autoantitijela na parijetalne stanice želuca u kombinaciji s nedostatkom vitamina B12 i povišenim MCV-om (engl. *Mean Corpuscular Volumen*) u krvnoj slici, nadopunjenih gastroduodenoskopijom, ukazuju na atrofični gastritis i pernicioznu anemiju. (26) Posebito za pacijente s tipom 2 APS-a, periodična procjena HbA1c, glukoze natašte, TSH-a, T4 i T3, bitna je za rano otkrivanje DM1, odnosno hipotireoze ili hipertireoze. (2) Za potvrdu dijagnoze tipa 1 APS-a, ukoliko je prisutna jedna od glavnih komponenti bolesti ili pacijent prezentira atipičnu sliku bolesti, potrebno je genetsko testiranje mutacije u genu AIRE. Genetsko testiranje pomaže pri ranoj identifikaciji pacijenata sa sindromom i omogućuju rani početak liječenja i smanjenje rizika za nastanak komplikacija bolesti. (16)

10. LIJEČENJE AUTOIMUNIH POLIGLANDULARNIH SINDROMA

Liječenje autoimunih poliglandularnih sindroma provodi se s ciljem očuvanja fizičke i psihosocijalne dobrobiti pacijenta. Bitno je pravovremeno prepoznavanje novih komponenata bolesti koje mogu nastati tijekom života, te njihovo brzo i adekvatno zbrinjavanje. (26) Unatoč liječenju, mortalitet zbog APS-a može biti visok, zato koordinirani multidisciplinarni pristup koji uključuje između ostalog pedijatra, endokrinologa i stomatologa, ključan je za pružanje najbolje moguće skrbi svakom pojedinom pacijentu. (34) Prema općim smjericama, liječenje APS-a bazira se na nadoknadu deficitarnih hormona, ali i vitamina po potrebi, i na zbrinjavanje komplikacija nastalih uslijed sastavnih bolesti sindroma. Također, korisnom se pokazala terapija imunosupresivnim i imunomodulacijskim lijekovima koja je usmjerena na liječenje stanja poput autoimunog hepatitisa, enteropatije, malapsorpcije i keratitisa, a uključuje primjenu glukokortikosteroida, ciklosporina A, metotreksata i rituksimaba. (3, 6)

Za rijedak IPEX sindrom, imunosupresivna terapija takrolimusom, sirolimusom, inhibitorima kalcineurina i drugim smatra se prema nekima prvom linijom liječenja, premda trenutno glavni i najefikasniji terapijski pristup za pacijente s blagim oštećenjem organa čini alogena transplantacija hematopoetskih matičnih stanica (engl. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, HSCT). (14) Terapija kronične mukokutane kandidijaze mora biti agresivna kako bi se suzbili recidivi i komplikacije bolesti, te kako bi se prevenirao potencijalni razvoj karcinoma. Posebna se važnost pridodaje održavanju dobre oralne higijene i izbjegavanju konzumacije kisele i začinjene hrane. Oralna se infekcija liječi lokalnom primjenom nistatina i amfotericina B, i terapija se nastavlja do najmanje tjedan dana nakon povlačenja simptoma. Uporaba azolnih antimikotika bi se trebala ograničiti na dva do tri ciklusa godišnje kako bi se smanjio rizik od nastanka rezistencije. Usto, oni inhibiraju steroidogenezu dovodeći do potencijalnog pogoršanja adrenalne insuficijencije kod nedijagnosticiranih bolesnika, pa bi

stoga njihova primjena trebala biti strogo kontrolirana. Antimikotik izbora je flukonazol i primjenjuje se u slučaju teške kandidijaze ili neuspjeha lokalne terapije. (3, 21)

Terapija hipoparatiroidizma uključuje primjenu oralnih preparata kalcija i suplementaciju vitaminom D. Kako bi se izbjegao razvoj nefrokalcinoze, nefrolitijaze i zatajenja bubrega poradi liječenja kalcijem, preporučuje se održavanje razine serumskog kalcija unutar donjeg raspona referentnih vrijednosti. Također, u liječenju HP-a kod pacijenata s malapsorpcijom ili bubrežnim oštećenjem, od pomoći može biti primjena PTH-a. (1, 34) Nadomjesna se terapija Addisonovu bolest sastoji od primjene glukokortikosteroida hidrokortizona i mineralokortikosteroida fludrokortizona, i provodi se s ciljem smanjenja simptoma i prevencije adrenalne krize. Međutim, ista mora biti pažljivo provedena, jer njena dugoročna i prekomjerna primjena može dovesti do nastanka iatrogene osteopenije. U slučaju akutnog psihičkog i/ili fizičkog stresa, tijekom neke infekcije, visoke tjelesne temperature i operativnog zahvata, potrebno je povećanje doze glukokortikoida. (26, 34) Nadalje, za postizanje poželjnog rasta i razvoja, ključno je brzo započinjanje nadomjesnog hormonalnog liječenja estrogenima, progesteronom i testosteronom u pacijenata s hipogonadizmom. (34) Liječenje hipotireoze provodi se primjenom levotiroksina. Levotiroksin potiče jetreni metabolizam kortikosteroida, zbog toga od velike je važnosti isključenje dijagnoze primarne insuficijencije nadbubrežne žlijezde prije početka terapije hipotireoze, radi prevencije nastanka adrenalne krize. (2, 30)

11. RASPRAVA

Autoimuni poliglandularni sindrom je skup bolesti nastalih autoimunim procesom koje zahvaćaju barem dva endokrina ili needokrina organa. Na osnovi genetičkih čimbenika koji ih uzrokuju i kombinaciji njihovih sastavnih bolesti, novije klasifikacije predlažu podijelu sindroma u tri skupine: autoimuni poliglandularni sindrom tip 1 i tip 2, te IPEX sindrom. Postoje još dva tipa sindroma, međutim smatraju se varijantama tipa 2. Autoimuni poliglandularni sindrom tip 1 i IPEX rijetki su monogeni sindromi i njihova je pojava obilježena u djetinjstvu i adolescenciji. S druge strane, autoimuni poliglandularni sindrom tip 2 je kompleksna, poligena i ujedno najčešća među poliendokrinopatijama, te se u većini slučajeva javlja u žena srednje dobi, i rijetko u djetinjstvu. Točna etiologija autoimunosti nije poznata, međutim pretpostavlja se da uz genetičke i imunološke, u patogenezi autoimunih poliglandularnih sindroma igraju ulogu i razni okolišni čimbenici. Među njima se ubrajaju infekcije, izloženost zračenju, prehrana i deficiti vitamina.

Autoimuni poliglandularni sindrom tip 1 se obično nasljeđuje autosomno recesivnim obrascem, njegova je incidencija manja od 1 na 100 000 stanovnika godišnje i nastaje usljed mutacija AIRE gena na 21. kromosomu. Mutacije imaju kao posljedicu gubitak centralne tolerancije, procesa koji sprječava nastanak autoimunosti. Sindrom karakterizira trijada kliničkih manifestacija, odnosno kronična mukokutana kandidijaza, hipoparatiroidizam i primarna insuficijencija nadbubrežne žlijezde. Prva je manifestacija uglavnom kronična mukokutana kandidijaza koja se javlja često unutar prve godine života, nakon čega slijedi pojava hipoparatiroidizma i insuficijencije nadbubrežne žlijezde. Sindrom je obilježen i drugim endokrinim i needokrinim manifestacijama koje uključuju hipogonadizam, autoimunu bolest štitnjače, dijabetes melitus tip 1, ektodermalnu distrofiju, atrofični gastritis, te brojne druge.

Autoimuni poliglandularni sindrom tip 2 kompleksnog je nasljeđivanja i njegova je patogeneza najvećim djelom povezana s HLA genima na 6. kromosomu. Aleli klase II, odnosno HLA-DQ i HLA-DR, smatra se da su glavni čimbenici koji uzrokuju poremećaje koji obilježavaju taj sindrom. Tipična su obilježja sindroma pojava Addisonove bolesti uz bilo autoimune bolesti štitnjače ili dijabetes melitus tip 1, a uz njih je moguća pojava raznih komorbiditeta kao što su celijakija, vitiligo, alopecija, perniciozna anemija i mijastenija gravis. IPEX sindrom vrlo je rijedak i nasljeđuje se X-vezano recesivno, uglavno pogađa osobe muškog spola, i obično se javlja tijekom prvih tjedana ili mjeseci života. Njegova su tipična obilježja enteropatija koja se se prezentira vodenastim proljevima i malapsorpcijom, endokrinopatija i dermatitis.

Između pojave manifestacija sindroma može proći veliko razdoblje latencije koje, u kombinaciji s njegovom rijetkom prirodom i kompleksnosti, čini dijagnozu često izazovnom. Stoga, za dijagnozu autoimunih poliglandularnih sindroma, osim kliničke slike, bitno je dokazati prisustvo cirkulirajućih tkivno-specifičnih antitijela i antitijela na citokine. Antitijela na interferone tipa 1 čine bitni dijagnostički marker za autoimuni poliglandularni sindrom tip 1. Dijagnozu mogu nadopuniti testovi procjene funkcije pojedinih organa, kao i genetičko testiranje kojim se otkrivaju mutacije AIRE gena. Pravovremenom se dijagnozom omogućuje rani početak liječenja koje je ključno za sprječavanje nastanka neželjenih komplikacija. Liječenje se temelji na nadoknadi hormona i vitamina, dok se u nekim slučajevima dokazana korisnom imunosupresijska terapija.

12. ZAKLJUČAK

Autoimuni poliglandularni sindrom obuhvaća jednu heterogenu skupinu bolesti koje zahvaćaju endokrine i neendokrine organe i, uslijed svojih varijacija u kliničkoj slici i tijeku bolesti, predstavlja jedan značajan dijagnostički izazov. Raznovrsna i često nepoznata etiologija u kombinaciji s nepredvidljivom pojavom sastavnih bolesti sindroma čine ga ponekad neprepoznatljivim i rezultiraju nedostatnom dijagnozom i potencijalno fatalnim ishodom. Shodno tome, svaka bi sumnja na autoimuni poliglandularni sindrom trebala biti povod za probir, detaljniju obradu i praćenje djeteta ili adolescenta. Današnji napredak znanosti i tehnologije omogućuje otkrivanje pacijenata s autoimunim poliglandularnim sindromom tijekom ranih faza bolesti, ali čak i prije klinički manifestne simptomatologije, što redom olakšava rani početak liječenja. Terapija koja je pravodobna, adekvatna i prilagođena na temelju individualnih potreba presudna je za poboljšanje, odnosno osiguranje rasta, razvoja i kvalitete života osoba s autoimunim poliglandularnim sindromom, kao i za sprječavanje nepoželjnih ishoda bolesti.

13. SAŽETAK

Autoimuni poliglandularni sindrom predstavlja skup rijetkih autoimunih bolesti koje zahvaćaju dvoje ili više endokrinih ili neendokrinih organa. Na osnovi kombinacija svojih sastavnih bolesti, načinu nasljeđivanja i dobi pojave, djeli se na tri glavna tipa, odnosno na autoimuni poliglandularni sindrom tip 1 i tip 2, te na IPEX sindrom. Autoimuni poliglandularni sindromi tip 1 i IPEX monogenske su bolesti koje nastaju mutacijama AIRE, odnosno FOXP3 gena, i gotovo uvijek počinju u djetinjstvu. Autoimuni poliglandularni sindrom tip 2 je poligenetska bolest povezana s mutacijama u HLA sustavu, i javlja se obično u srednjoj dobi, i rijetkokad u djetinjstvu ili adolescenciji. U njihovoj patogenezi igraju ulogu razni imunološki, genetički i okolišni čimbenici, koji su ujedno i odgovorni za šaroliku kliničku sliku koja karakterizira sindrom, i za varijacije između genotipova i fenotipova. Osim tipične, neki pacijenti prezentiraju atipičnu ili subkliničku sliku sindroma, pa se stoga dijagnoza autoimunih poliglandularnih sindroma često postavlja pomoću otkrivanja specifičnih autoantitijela i genetskim testiranjem na mutacije. Dijagnozu mogu nadopuniti pretrage koje daju uvid u funkciju zahvaćenih organa, koje su ujedno bitne za procjenu stupnja njihovog oštećenja. Liječenje koje treba biti strogo kontrolirano provodi se hormonskom nadoknadom, pri čemu se cilja na suzbijanje simptoma i sprječavanje komplikacija bolesti. Prilikom liječenja, potrebna je suradnja multidisciplinarnog tima kako bi se pacijentima s dijagnosticiranim autoimunim poliglandularnim sindromom pružala najbolja moguća njega.

Ključne riječi: autoimuni poliglandularni sindrom, IPEX, mutacije, autoantitijela, hormonska nadoknada

14. SUMMARY

Autoimmune polyglandular syndrome represents a set of rare autoimmune diseases that affect two or more endocrine or non-endocrine organs. Based on the combinations of its component diseases, mode of inheritance, and age of onset, it is divided into three main types, i.e. autoimmune polyglandular syndrome type 1 and type 2, and IPEX syndrome. Autoimmune polyglandular syndromes type 1 and IPEX are monogenic diseases caused by mutations of the AIRE and FOXP3 genes, respectively, and almost always begin in childhood. Autoimmune polyglandular syndrome type 2 is a polygenic disease associated with mutations in the HLA system, and it usually appears in middle age, and rarely in childhood or adolescence. Different immunological, genetic, and environmental factors, which are responsible for the colorful clinical picture that characterizes the syndrome, and the variations between genotypes and phenotypes, play a role in their pathogenesis. In addition to the typical one, some patients present an atypical or subclinical picture of the syndrome, therefore the diagnosis of autoimmune polyglandular syndromes is often established by detecting specific autoantibodies and genetic testing for mutations. The diagnosis can be complemented by tests that give an insight into the function of the affected organs, and which are essential for assessing the degree of their damage. The treatment is carried out with hormonal replacement, it aims at the suppression of symptoms and the prevention of the complications of the disease and should be strictly controlled. Therefore, the cooperation of a multidisciplinary team is necessary to provide the best possible care to patients with diagnosed autoimmune polyglandular syndrome.

Key words: autoimmune polyglandular syndrome, IPEX, mutations, autoantibodies, hormonal replacement

15. LITERATURA

1. Paparella R, Menghi M, Micangeli G, Leonardi L, Profeta G, Tarani F, Petrella C, Ferraguti G, Fiore M, Tarani L. Autoimmune Polyendocrine Syndromes in the Pediatric Age. *Children* (Basel). 2023 Mar 19;10(3):588. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10047132/>
2. Singh G, Jialal I. Polyglandular Autoimmune Syndrome Type II. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525992/>
3. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med*. 2018 Mar 22;378(12):1132-1141. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6007870/>
4. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jul;88(7):2983-92. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12843130/>
5. Jankowska K, Dudek P, Stasiak M, Suchta K. Autoimmune polyendocrine syndromes associated with autoimmune rheumatic diseases. *Reumatologia*. 2023;61(4):225-238. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10515125/>
6. Sperling MA, Angelousi A, Yau M. Autoimmune Polyglandular Syndromes. [Updated 2021 Apr 10]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279152/>
7. Chan AY, Anderson MS. Central tolerance to self revealed by the autoimmune regulator. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 Nov;1356(1):80-9. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4654700/>

8. Zirilli G, Santucci S, Cuzzupè C, Corica D, Pitrolo E, Salzano G. Peculiarities of autoimmune polyglandular syndromes in children and adolescents. *Acta Biomed.* 2017 Oct 23;88(3):271-275. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6142848/>
9. Gatta E, Anelli V, Cimino E, Di Lodovico E, Piovani E, Zammarchi I, Gozzoli G, Maltese V, Cavadini M, Agosti B, Delbarba A, Pirola I, Girelli A, Buoso C, Bambini F, Alfieri D, Bremi W, Facondo P, Lupo R, Bezzi F, Fredi M, Mazzola AM, Gandossi E, Saullo M, Marini F, Licini M, Pezzaioli LC, Pini L, Franceschini F, Ricci C, Cappelli C. Autoimmune polyglandular syndrome type 4: experience from a single reference center. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Oct 23;14:1236878. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10627240/>
10. Pham-Dobor G, Hanák L, Hegyi P, Márta K, Párniczky A, Gergics M, Sarlós P, Eröss B, Mezősi E. Prevalence of other autoimmune diseases in polyglandular autoimmune syndromes type II and III. *J Endocrinol Invest.* 2020 Sep;43(9):1-9. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7431444/>
11. Bello MO, Garla VV. Polyglandular Autoimmune Syndrome Type I. [Updated 2023 Mar 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537211/>
12. Kashem SW, Binstadt BA. Pathogenic and Protective Autoantibodies in Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy (APECED). *Antibodies (Basel).* 2017 Jan 17;6(1):1. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6698825/>
13. Maria Halonen, Petra Eskelin, Anne-Grethe Myhre, Jaakko Perheentupa, Eystein S. Husebye, Olle Kampe, Fredrik Rorsman, Leena Peltonen, Ismo Ulmanen, Jukka Partanen, AIRE Mutations and Human Leukocyte Antigen Genotypes as Determinants

- of the Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy Phenotype, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 87, Issue 6, 1 June 2002, Pages 2568–2574. Dostupno na: <https://academic.oup.com/jcem/article/87/6/2568/2846823>
14. Ben-Skowronek I. IPEX Syndrome: Genetics and Treatment Options. *Genes* (Basel). 2021 Feb 24;12(3):323. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7995986/>
15. Lebovitz HE. Autoimmune polyglandular syndromes: interplay between the immune and the endocrine systems leading to a diverse set of clinical diseases and new insights into immune regulation. *Diabetes Technol Ther*. 2013 Jun;15 Suppl 2:S2-21-S2-28. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23786295/>
16. Lara Frommer, George J Kahaly, Autoimmune Polyendocrinopathy, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 104, Issue 10, October 2019, Pages 4769–4782. Dostupno na: <https://academic.oup.com/jcem/article/104/10/4769/5479350>
17. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac Disease and Glandular Autoimmunity. *Nutrients*. 2018 Jun 25;10(7):814. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6073228/>
18. Krzewska A, Ben-Skowronek I. Effect of Associated Autoimmune Diseases on Type 1 Diabetes Mellitus Incidence and Metabolic Control in Children and Adolescents. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6219730. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27525273/>
19. Bruserud Ø, Oftedal BE, Landegren N, Erichsen MM, Bratland E, Lima K, Jørgensen AP, Myhre AG, Svartberg J, Fougner KJ, Bakke Å, Nedrebø BG, Mella B, Breivik L, Viken MK, Knappskog PM, Marthinussen MC, Løvås K, Kämpe O, Wolff AB,

- Husebye ES. A Longitudinal Follow-up of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Aug;101(8):2975-83. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4971337/>
20. Guo CJ, Leung PSC, Zhang W, Ma X, Gershwin ME. The immunobiology and clinical features of type 1 autoimmune polyglandular syndrome (APS-1). *Autoimmun Rev.* 2018 Jan;17(1):78-85. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29108822/>
21. Humbert L, Cornu M, Proust-Lemoine E, Bayry J, Wemeau JL, Vantyghem MC, Sendid B. Chronic Mucocutaneous Candidiasis in Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *Front Immunol.* 2018 Nov 19;9:2570. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6254185/>
22. Philippot Q, Casanova JL, Puel A. Candidiasis in patients with APS-1: low IL-17, high IFN- γ , or both? *Curr Opin Immunol.* 2021 Oct;72:318-323. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9359210/>
23. Lause M, Kamboj A, Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl Pediatr.* 2017 Oct;6(4):300-312. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5682371/>
24. Velisavljev M, Korać D, Juretić M. *Klinička Pedijatrija*. Beograd; Zagreb: Medicinska knjiga; 1987.
25. 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 Jun;23(3):327-64. Dostupno na: <https://academic.oup.com/edrv/article/23/3/327/2424246#>
26. Husebeye E. S, Perheentupa J, Rautemaa R, Kampe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *Journal of*

- internal medicine [Internet]. 06.04.2009. 2009;514-529. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2796.2009.02090.x>
27. Szeliga A, Calik-Ksepka A, Maciejewska-Jeske M, Grymowicz M, Smolarczyk K, Kostrzak A, Smolarczyk R, Rudnicka E, Meczekalski B. Autoimmune Diseases in Patients with Premature Ovarian Insufficiency-Our Current State of Knowledge. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 5;22(5):2594. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7961833/>
28. Hansen MP, Matheis N, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: A review. *World J Diabetes.* 2015 Feb 15;6(1):67-79. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4317318/>
29. Majeroni BA, Patel P. Autoimmune polyglandular syndrome, type II. *Am Fam Physician.* 2007 Mar 1;75(5):667-70. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17375512/>
30. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol.* 2004 Aug;137(2):225-33. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1809126/>
31. Tan QKG, Louie RJ, Sleasman JW. IPEX Syndrome. In: GeneReviews®. University of Washington, Seattle, Seattle (WA); 1993. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1118/>
32. Kliegman, Stanton, St Geme, Schor. 20. izd. 1. dio, Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Elsevier; 2016. 1031 p.
33. Wolff AS, Erichsen MM, Meager A, Magitta NF, Myhre AG, Bollerslev J, Fougner KJ, Lima K, Knappskog PM, Husebye ES. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune

regulator gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Feb;92(2):595-603. Dostupno na:

<https://academic.oup.com/jcem/article/92/2/595/2566794?login=false>

34. Ferré EMN, Schmitt MM, Lionakis MS. Autoimmune Polyendocrinopathy-

Candidiasis-Ectodermal Dystrophy. *Front Pediatr.* 2021 Nov 1;9:723532. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8591095/>

35. Savvateeva EN, Yukina MY, Nuralieva NF, Filippova MA, Gryadunov DA, Troshina

EA. Multiplex Autoantibody Detection in Patients with Autoimmune Polyglandular

Syndromes. *Int J Mol Sci.* 2021 May 23;22(11):5502. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8197071/>

16. ŽIVOTOPIS

Vereniki Andritsos rođena je 4. prosinca 1999. godine u Rijeci, u Republici Hrvatskoj. Godine 2000. seli se u Grčku gdje pohađa osnovnu i srednju školu. Od šeste godine života pohađa glazbenu školu u Ateni, polaže ispite iz teorije i povijesti glazbe, a sa šesnaest godina polaže ispit za zvanje solista i profesora gitare, te diplomira s iznimnim uspjehom. Po završetku srednjoškolskog obrazovanja, akademske godine 2017./2018. upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci kojeg završava 2024. godine. Tijekom studiranja sudjeluje u 7. Školi intervencijske radiologije. Osim grčkim i hrvatskim, koji su joj materinji jezici, aktivno se služi engleskim i francuskim za koje posjeduje certifikate za stupanj znanja C2, te manje njemačkim jezikom (B1).