

Mutación del gen *AIRE* en el síndrome poliglandular tipo I

M.ªM. Martínez López^a, I. González Casado^a, R. Álvarez Doorno^b,
E. Delgado Cerviño^b y R. Gracia Bouthelie^a

Servicios de ^aEndocrinología Pediátrica y ^bInmunología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

El síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (SPA-1) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por aparición de candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo autoinmune e insuficiencia adrenal primaria. Recientemente se ha descrito la asociación con el gen *AIRE* (*autoimmune regulator*) localizado en el cromosoma 21.

Presentamos 2 casos de SPA-1 estudiados en nuestro centro. El primero de ellos es una niña de 11 años con hipoparatiroidismo, cuadro malabsortivo de etiología posiblemente inmunológica y hepatitis autoinmune. Ante la asociación de un hipoparatiroidismo con otros procesos autoinmunes se sospecha un SPA-1 y se realiza el estudio genético que revela una deleción de 13 pares de bases en el exón 8 del gen *AIRE*. El segundo caso es una joven de 17 años que presenta hepatitis autoinmune, hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea, distrofia ungueal y bronquiolitis obliterante de probable origen autoinmune. Ante la sospecha de un SPA-1 se realiza el estudio genético en el que se detecta un polimorfismo del gen *AIRE*.

En conclusión, la aparición de un único criterio de enfermedad puede ser suficiente para sospechar un SPA-1 e indicar el estudio genético. Es necesario realizar estudios más amplios que confirmen la implicación de otros genes en el desarrollo de esta enfermedad.

Palabras clave:

APECED, AIRE, SPA-1.

AIRE GENE MUTATION IN POLYGLANDULAR SYNDROME TYPE 1

Autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS-1) is an autosomal recessive disorder characterized by chronic mucocutaneous candidiasis, autoimmune hypoparathyroidism, and primary adrenal insufficiency. It has recently been associated with mutations of a single gene found on chromosome 21, designated AutoImmune Regulator (*AIRE*).

We report two patients with APS-1 referred to our hospital for evaluation. The first patient was an 11-year-old girl with hypoparathyroidism, infectious or immunological malabsorption, and autoimmune hepatitis. Hypoparathyroidism associated with other processes with a probable autoimmune origin suggested APS-1. Genetic study was performed revealing deletion of 13 base pairs in exon 8 of the *AIRE* gene. The second patient was a 17-year-old girl with autoimmune hepatitis, hypoparathyroidism, mucocutaneous candidiasis, nail dystrophy, and obliterating bronchiolitis with a probable autoimmune origin. We suspected APS-1 and genetic study was performed. The only finding was an *AIRE* gene polymorphism.

In conclusion, the presence of a single disease criterion is sufficient to suspect APS-1 and to indicate genetic study. Further studies are required to confirm the involvement of other genes in the development of this disease.

Key words:

APECED, AIRE, SPA-1.

INTRODUCCIÓN

El síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (SPA-1) es una enfermedad poco frecuente que se transmite con herencia autosómica recesiva y que se caracteriza por la afectación de distintos tejidos, principalmente, glándulas endocrinas. También se denomina *APECED* (*autoimmune-polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy*). Para su diagnóstico es preciso que aparezcan al menos dos de los siguientes procesos: candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo o insuficiencia suprarrenal¹⁻³ o la presencia de un solo criterio si existe un hermano afectado⁴.

Aunque es una entidad infrecuente, existen poblaciones en las que su prevalencia es mayor: finlandeses, 1:25.000⁵; judíos iraníes, 1:9.000⁶, y sardos, 1:14.5000⁷. Así mismo es relativamente común en el norte de Italia y en Suiza⁸.

Correspondencia: Dra. M.ªM. Martínez López.
Melchor Fernández Almagro, 16, 11B. 28029 Madrid. España.
Correo electrónico: martinezlopezmm@hotmail.com.

Recibido en junio de 2005.

Aceptado para su publicación en febrero de 2006.

En 1997 2 grupos de trabajo identifican simultáneamente el gen responsable de esta enfermedad: el gen *AIRE* (*autoimmune regulator*)^{9,10}. Desde entonces se han descrito múltiples mutaciones de este gen, hasta 50 según la última revisión publicada en el año 2005, aunque de forma periódica aparecen publicadas nuevas mutaciones¹¹.

Presentamos 2 casos de SPA-1 estudiados en nuestro centro, uno de ellos asociado a mutación del gen *AIRE* y otro en el que sólo se ha detectado un polimorfismo del gen.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso clínico 1

Niña de 4 años que consulta por crisis convulsivas. Tras realizarse un estudio completo sólo se objetiva hipocalcemia con un calcio total de 4,4 mg/dl, hiperfosforemia, hormona paratiroidea (PTH) indetectable y anticuerpos anti-PTH negativos. Se llega al diagnóstico de hipoparatiroidismo idiopático pendiente de filiar. Inicia tratamiento con calcitriol y calcio y se mantiene estable hasta los 8 años, que es cuando presenta hipocalcemia no controlada a pesar del aumento de los aportes. En ese momento se diagnostica de cuadro malabsortivo de dudosa etiología infecciosa o inmunológica, ya que mejora tras la descontaminación intestinal, pero también tras iniciar tratamiento con corticoides y azatioprina. A partir de los 8 años y medio comienza con hipertransaminasemia y tras su estudio es diagnosticada de hepatitis autoinmune, por lo que inicia el tratamiento inmunosupresor antes indicado. Se realiza cariotipo y

estudio de CATCH 22 (microdelección 22q11 presente en el síndrome de Di George que asocia también hipoparatiroidismo); ambos son normales. Ante la presencia de un hipoparatiroidismo asociado a otros procesos de probable origen autoinmune, se sospecha un SPA-1, por lo que se solicita un estudio genético. Se encuentra una delección de 13 pares de bases en el exón 8 del gen *AIRE* (figs. 1 y 2). Los padres y al menos un hermano eran heterocigotos para dicha mutación. En la actualidad la niña tiene 11 años y se le realiza un estrecho seguimiento ante la probabilidad de presentar otros procesos autoinmunes.

Caso clínico 2

Niña de 3 años y 9 meses que consulta por ictericia, coluria e hipocolia. En el estudio se detecta bilirrubina total de 17,3 mg/dl y bilirrubina directa de 11,2 mg/dl, aumento de transaminasas y alteración de la coagulación. Tras descartarse otras etiologías se llega al diagnóstico de hepatitis de probable origen autoinmune. A los 4 años presenta hipocalcemia con un calcio total de 5,8 mg/dl, hiperfosforemia y PTH indetectable. Se le diagnostica hipoparatiroidismo de probable origen autoinmune y se inicia tratamiento con calcio y vitamina D. A los 4 años y 2 meses comienza con candidiasis oral, perineal y cutánea que responden a antimicóticos tópicos, pero recidiva con su retirada. A los 10 años se encuentran anticuerpos antitiroideos elevados con función tiroidea normal. A los 11 años se objetiva distrofia ungueal. Desde los 4 años presenta infecciones broncopulmonares de repetición con buena respuesta al tratamiento médico. Ante la sospecha de un SPA-1 se solicita

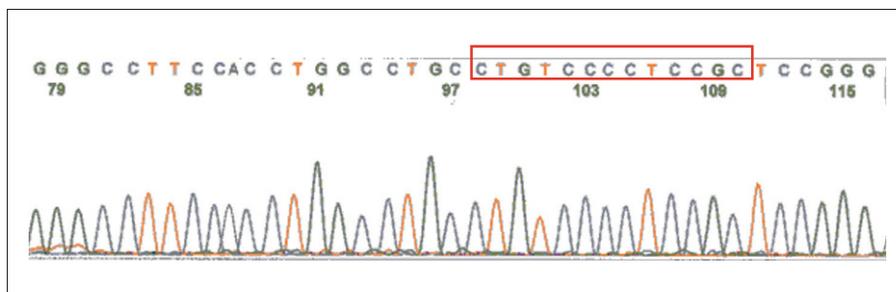


Figura 1. Delección de 13 pares de bases en el exón del gen *AIRE* (dominio PHD de la proteína).

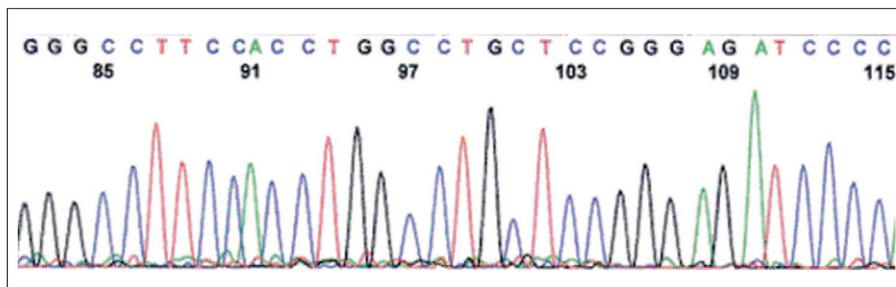


Figura 2. Control normal que no presenta mutación.

estudio genético en el que se detecta el polimorfismo rs1800521 del gen *AIRE* sin hallarse mutación del gen. A los 16 años presenta un empeoramiento respiratorio con espirometría con patrón obstructivo grave y se detectan bronquiectasias generalizadas con importante pérdida de volumen, por lo que se diagnostica de bronquiolitis obliterante de probable origen autoinmune. Tras 5 meses en la unidad de cuidados intensivos se le realiza un trasplante pulmonar del que evoluciona favorablemente en la actualidad.

DISCUSIÓN

El SPA-1 es una enfermedad muy poco frecuente cuyas primeras manifestaciones aparecen en la infancia. El orden de aparición de los síntomas suele ser candidiasis mucocutánea que suele ocurrir antes de los 5 años; se sigue de hipoparatiroidismo antes de los 10 años y, por último, insuficiencia suprarrenal, que suele aparecer antes de los 15 años⁸.

Puede asociarse a otros procesos como tiroiditis autoinmune, hepatitis crónica, malabsorción, anemia perniciosa, alopecia, hipogonadismo hipogonadotrofo, diabetes mellitus tipo 1, inmunodeficiencia (celular y humoral), hipoplasia dental, distrofia ungueal, vitíligo y calcificaciones en la membrana timpánica, entre otras^{8,12}.

Recientemente se ha descrito la asociación de esta enfermedad con mutaciones en el gen *AIRE*, que se encuentra localizado en el cromosoma 21q22.3 y que está compuesto por 14 exones (fig. 3). El gen *AIRE* se expresa mayoritariamente en el timo, ganglios linfáticos e hígado fetal, lo que denota el importante papel que tiene en el correcto funcionamiento del sistema inmunitario¹³. Codifica para una proteína de 545 aminoácidos y presenta un peso molecular de aproximadamente 58 kDa¹⁴. El grupo de Sato et al¹⁵ ha demostrado que esta proteína interviene en procesos de autoinmunidad e inmunodeficiencia y, por tanto, explica la variedad de manifestaciones clínicas que constituyen el síndrome.

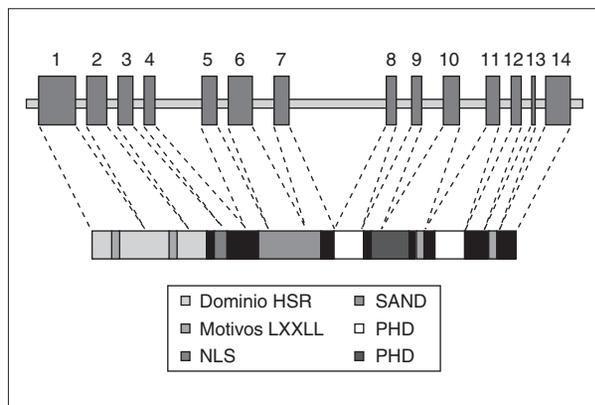


Figura 3. Representación esquemática del gen *AIRE* localizado en el cromosoma 21.

En el año 2005 se describían 50 mutaciones del gen *AIRE*, aunque de forma periódica aparecen publicadas nuevas mutaciones. Las más frecuentes son la R275X, C322fsX372 y C311Y (tabla 1)¹¹.

Existe un punto de controversia en cuanto a si es posible establecer alguna relación entre el genotipo y el

TABLA 1. Mutaciones del gen *AIRE* descritas hasta el momento

Exón	Mutación	Frecuencia absoluta
E1	R15L	1
	R15fsx19	2
	T16M	1
	L28P	2
	L29P	1
	Del exón 2-4	1
E2	W78R	1
	V80L	1
	K83E	2
	Y85C	16
	Y90C	1
	Del64-75&D76R	1
	D70fsX216	1
	L93R	1
E3	R139X	10
	GT > GC	1
E4	A170fsX219	1
	Q173X	2
E5	L196P ^a	2
	R203X	2
E6	R257X	92
E7	S278R	2
E8	V301M	1
	C311fsX376	2
	G305S ^a	1
	C311Y	1
	C322fsX372	53
	L323fsX372	3
	P326Q	2
	E9	AG > AC skip exón 10/60aa
AG > AA skip exón 10/60aa		1
E10	P370fsX370	2
	M388fsX422	2
	L397fsX478	2
	P398fsX478	2
	L417fsX422	2
	H415fsX422	1
	L417fsX478	1
	P422fsX478	1
E11	C434fsX479	1
	R433fsX502	1
	C449fsX502	1
	GT > AT,X476	1
E13	A502fsX519	1
E14	X546C + 59aa	3

fenotipo de estos pacientes. El estudio publicado por Halonen et al¹⁶ parece encontrar un aumento de candidiasis mucocutánea en los pacientes con la mutación R275X¹⁵. Sin embargo, otros autores defienden la idea de que una mutación en el gen *AIRE* junto con otros factores, genéticos o ambientales, determinan la expresión de un fenotipo concreto y no otro^{4,12,13,17}. Así se ha publicado el caso de 2 hermanos con la misma mutación en el gen *AIRE* e idéntico antígeno de histocompatibilidad (HLA) que expresaron formas distintas de SPA-1¹³. La asociación del SPA-1 a determinadas moléculas HLA es otro punto en discusión^{15,17}.

El primer caso clínico que presentamos no reúne criterios suficientes para considerar el diagnóstico clínico de SPA-1. Sin embargo, la aparición de hipoparatiroidismo a los 4 años junto con otros procesos autoinmunes sugerían la posible existencia de un trastorno en la inmunidad que se demostró con la detección de la mutación del gen *AIRE*. Éste no es el primer hallazgo en la literatura especializada de pacientes que no reúnen criterios clínicos de SPA-1 y que son portadores de una mutación en el gen. Boe et al¹⁸ publicaron un estudio en el que pacientes con enfermedad de Addison aislada presentaban mutaciones en el gen *AIRE*. En función del desarrollo de los estudios genéticos se comienza a considerar la necesidad de revisar los criterios diagnósticos del SPA-1 y la indicación de un estudio genético de la enfermedad ante la presencia de un solo criterio clínico mayor⁷. La delección encontrada es la mutación más frecuente en angloamericanos. Aparece en el 70% de británicos y en el 53% de norteamericanos. Produce una proteína truncada que probablemente no sea estable y de la que se desconoce su función¹⁹.

El segundo caso presenta dos criterios clínicos mayores (candidiasis mucocutánea crónica e hipoparatiroidismo) asociado a otros procesos típicos del SPA-1 como distrofia ungueal, hepatitis crónica y procesos autoinmunes como la elevación de anticuerpos antitiroideos o la bronquiolitis obliterante de probable origen autoinmune. Sin embargo, sólo presenta un polimorfismo del gen *AIRE*, que consiste en un cambio C/T en la tercera base del codón que codifica el ala 400 (exón 10). No produce cambio en el aminoácido y, por tanto, es improbable que afecte a la paciente. No se ha calculado la frecuencia de dicho polimorfismo en la población. Como dicho polimorfismo puede encontrarse en individuos sanos, esto podría reforzar la hipótesis de que existan otros genes implicados en el desarrollo de esta enfermedad.

En conclusión, el SPA-1 es una enfermedad poco frecuente cuyas primeras manifestaciones clínicas aparecen en la infancia. Recientemente se ha descubierto la asociación de esta enfermedad con el gen *AIRE*. Su diagnóstico es a través de criterios clínicos ya que en mu-

chos casos no se encuentra la mutación debido a que las técnicas actuales no garantizan el 100% de detección de los mismos. La aparición de un único criterio clínico puede ser suficiente para sospechar esta entidad e indicar el estudio genético. Es necesario realizar estudios más amplios que confirmen la implicación de otros genes en el desarrollo de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castaño L, Bilbao JR, Calvo B. Enfermedad endocrina y autoinmunidad. En: Pombo M, Audí L, Bregada C, Bueno M, editores. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3.ª ed. Madrid: McGraw Hill; 2002. p. 121-39.
2. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyglandular syndromes (APS). Acta Biomed Ateneo Parmense. 2003;74:9-33.
3. González I, Gracia R. Metabolismo fosfocálcico (II). Hipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo. En: Argenté J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, editores. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2.ª ed. Barcelona: Doyma, 2000. p. 1143-54.
4. Meloni A, Perniola R, Faá V, Corvaglia E, Cao A, Rosatelli MC. Delineation of the molecular defects in the *AIRE* gene in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy patients from Southern Italy. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:841-6.
5. Ahonen P, Muiyarniemi S, Sipila 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.
6. Zlotogora J, Shapiro MS. Polyglandular autoimmune síndrome type 1 among Iranian Jews. J Med Genet. 1992;29:824-6.
7. Rosatelli MC, Meloni A, Devoto M, Scott HS, Peterson P, Heino M, et al. A common mutation in Sardinian autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy patients. Hum Genet. 1998;103:428-34.
8. Buzi F, Badolato C, Mazza C, Giliani S, Notarangelo LD, Raddetti G, et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy syndrome: Time to review diagnostic criteria? J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:3146-8.
9. Dystrophy TF-GACAP-C-E. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. The Finnish-German APECED Consortium. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy. 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. Peterson P, Peltonen L. Autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1 (APS-1) and *AIRE* gene: New views on molecular basis of autoimmunity. J Autoimmun. 2005;25:49-55.
12. Vogel A, Strassburg CP, Obermayer-Straub P, Brabant G, Manus MP. The genetic background of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy and its autoimmune disease components. J Mol Med. 2002;80:201-11.
13. Ishii T, Suzuki Y, Ando N, Matsuo N, Ogata T. Novel mutations of the autoimmune regulator gene in two siblings with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:2922-6.
14. Su MA, Anderson MS. *AIRE*: An update. Curr Opin Immunol. 2004;16:746-52.

15. Sato K, Sato U, Taeishi S, Kubo K, Horikawa R, Minura T, et al. *AIRE* downregulates multiple molecules that have contradicting immune-enhancing and immune-suppressive functions. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2004; 318:935-410.
16. Halonen M, Eskelin P, Myhre AG, Perheentupa J, Husebye ES, Kämpe O, et al. *AIRE* mutations and human leukocyte as determinans of the autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87: 2568-74.
17. Ramsdell F, Ziegler S. Transcription factors in autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2003;15:718-24.
18. Boe AS, Knappskog PM, Myhre AG, Sorheim JI, Husebye ES. Mutational analysis of the autoimmune regulator (*AIRE*) gene in sporadic autoimmune Addison's disease can reveal patients with unidentified autoimmune polyendocrine syndrome tipe 1. *Eur J Endocrinol*. 2002;146:519-22.
19. Heino M, Peterson P, Kudoh J, Shimizu N, Antonarakis SE, Scott HS. APECED mutations in the autoimmune regulator (*AIRE*) gene. *Hum Mutat*. 2001;18:205-11.