

# Candidiasi resistente agli antimicotici in un lattante

RAFFAELE BADOLATO

Clinica Pediatrica dell'Università di Brescia

*Una sindrome abbastanza nota lega assieme la comparsa di candidiasi cronica, di endocrinopatia autoimmune e di segni minori di distrofia cutanea. Mutazioni di un singolo gene ne determinano l'espressione fenotipica. La sindrome, oltre all'interesse clinico, ci aiuta a capire come il timo seleziona le proteine endogene per proteggerle dall'aggressione autoimmune.*

**L.** è un bambino di 2 anni, nato a termine e allattato al seno. Era stato bene fino all'età di 11 mesi, quando il pediatra aveva riscontrato un importante mugghetto esteso al cavo orale. Il bambino cresceva regolarmente e non aveva avuto né infezioni né altri sintomi che avessero preoccupato i genitori. Il pediatra si era limitato solo a prescrivere una terapia antimicotica orale ad azione topica per due settimane, che però aveva avuto un effetto transitorio. La candidiasi persisteva nei mesi successivi, per cui, all'età di 12 mesi, il pediatra aveva prescritto un prelievo di sangue per valutare la conta leucocitaria e il dosaggio delle immunoglobuline. Sia il valore assoluto dei linfociti ( $5614 \text{ cell/mm}^3$ ) che quello dei granulociti ( $2420 \text{ cell/mm}^3$ ) erano risultati nella norma, come anche lo era il dosaggio delle immunoglobuline, comprese le IgE. Il pediatra non voleva allarmare i genitori, ma il persistere della candidiasi nonostante i cicli di terapia antimicotica topica lo convinsero a chiedere consiglio a un immunologo. Questi prescriveva l'analisi delle sottopopolazioni linfocitarie e lo studio della risposta anticorpale ai vaccini per escludere le principali im-

## CANDIDIASIS RESISTANT TO ANTI-FUNGAL THERAPY

(Medico e Bambino 2009;28:654-656)

### Key words

Mucocutaneous candidiasis, Immunodeficiency, Autoimmune PolyEndocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy

### Summary

Mucocutaneous candidiasis constitutes a symptom that can be observed as presenting manifestation of many primary immunodeficiency. However, candidiasis being resistant to anti-fungal therapy can constitute the first symptom of Autoimmune PolyEndocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy (APECED). The disease is inherited as autosomal recessive disorder that is caused by mutations of AIRE gene encoding for an intracellular protein which is expressed by medullary epithelial cells. Recent evidence in mice suggests that AIRE expression regulates thymic selection of self-reactive T cell clones, thereby contributing to central tolerance for self-antigens.

munodeficienze come causa di candidiasi. Inoltre si richiede l'analisi molecolare di alcuni geni, tra cui il gene AIRE. Infatti, sebbene la candidiasi possa essere un sintomo di presentazione di numerose immunodeficienze primitive, in altri casi questo sintomo si associa a manifestazioni di distrofia cutanea e/o a endocrinopatie su base autoimmune, come ipoparatiroidismo e sindrome di Addison.

## SINDROME APECED: AUTOIMMUNE POLYENDOCRINOPATHY CANDIDIASIS ECTODERMAL DYSTROPHY

### Di cosa si tratta

La sigla APECED sta per poliendocrinopatia autoimmune associata a candidiasi e distrofia ectodermica. È una condizione genetica che si trasmette con modalità autosomica recessiva e che generalmente viene identificata

nella prima decade di vita a causa delle manifestazioni endocrine come l'ipoparatiroidismo e la sindrome di Addison. Classicamente la diagnosi della sindrome si basava sul criterio clinico del riscontro di almeno due manifestazioni delle tre che si manifestano più comunemente: candidiasi, ipoparatiroidismo, sindrome di Addison. Tuttavia, il quadro clinico di questa malattia è molto più eterogeneo, potendosi essa manifestare sotto forma di altre endocrinopatie come tiroidite, ipogonadismo, diabete mellito di tipo 1, o di malattie non endocrine su base autoimmune come epatite autoimmune, vitiligo, anemia perniciosa, malassorbimento intestinale, o infine anche come sintomi di distrofia ectodermica tra cui cheratopatia e distrofia ungueale.

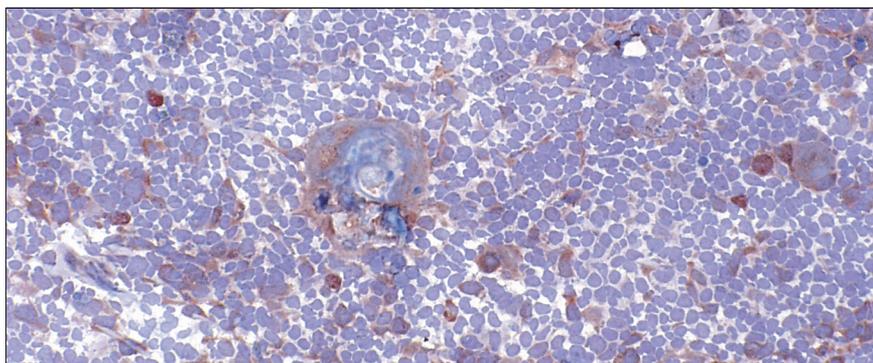
La malattia è piuttosto rara nella popolazione generale, ma in alcune popolazioni selezionate, come in quella finnica e tra gli ebrei iraniani, la prevalenza varia da 1:25.000 a 1:9000 secondo diverse stime epidemiologiche. In Italia, la malattia è più frequente nella popolazione sarda, e in alcune aree di Puglia e Veneto, ma casi sporadici sono stati descritti anche in altre regioni italiane.

La possibilità di definire la distribuzione epidemiologica della sindrome APECED si basa sulla recente dimostrazione che essa è dovuta a mutazioni del gene AIRE. Questo gene, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 21, e il suo prodotto genico non erano stati identificati e caratterizzati finché esso non è stato individuato sulla base degli studi genetici volti alla definizione della base ereditaria della sindrome APECED.

La scoperta del gene AIRE ha importanza capitale nell'ambito della Medicina e della Immunologia pediatrica, non solo perché ha permesso una diagnosi certa e più precoce dei casi sospetti di APECED, ma perché ha cambiato la visione comune sulla patogenesi delle malattie autoimmuni.

### Perché è importante

Il gene AIRE consiste di 14 esoni e codifica per una proteina di 54 kDa, localizzata prevalentemente nel nucleo cellulare, ma con un'espressione, al-



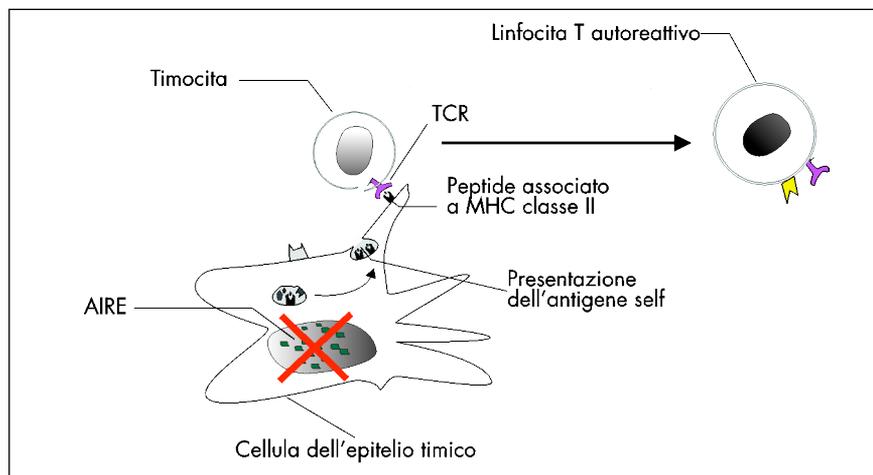
**Figura 1.** Espressione di AIRE nell'epitelio midollare timico. La colorazione con anticorpi anti-AIRE mette in evidenza cellule epiteliali timiche frammiste a timociti nell'ambito del tessuto midollare timico (cortesia di W. Vermi e F. Facchetti; Università degli Studi di Brescia).

meno per ciò che riguarda la specie umana, piuttosto ristretta ad alcuni tipi cellulari come le cellule dell'epitelio timico (Figura 1) e le cellule dendritiche mieloidi. La funzione della proteina codificata dal gene AIRE è rimasta inizialmente misteriosa, finché Diane Mathis e collaboratori hanno dimostrato come la delezione del gene AIRE determinasse nel topo un'alterazione delle funzioni del timo, a cui si associava l'infiltrazione di linfociti a carico di ghiandole endocrine e non endocrine. Un'analisi più approfondita del timo degli animali privi di AIRE permetteva di dimostrare come questo gene inducesse nelle cellule dell'epitelio timico l'espressione di una serie di geni, tra cui l'insulina, la caseina alfa, alcune proteine associate al citocromo

P450, e di molte altre proteine la cui funzione si svolge però al di fuori del timo. In pratica, questo gene permette che sulle cellule timiche siano espressi in maniera ectopica gli autoantigeni costitutivi del self (tutto il repertorio antigenico individuale).

Che tutto questo avvenga nel timo è assolutamente rilevante perché consente da subito "l'intrappolamento" e l'eliminazione di un grande numero di linfociti T autoreattivi (Figura 2), e quindi potenzialmente pericolosi per l'ospite, in quanto in grado di riconoscere e quindi attivarsi a seguito del contatto con proteine endogene.

In sostanza, la scoperta delle funzioni del gene AIRE, in quanto gene causale della sindrome APECED, ha permesso di chiarire le basi molecolari



**Figura 2.** Perdita del meccanismo di selezione negativa dei linfociti T autoreattivi nella sindrome APECED. L'espressione di AIRE nelle cellule dell'epitelio midollare timico induce l'espressione ectopica di antigeni. Il riconoscimento degli antigeni da parte di timociti ne induce l'eliminazione, impedendo la comparsa di manifestazioni autoimmuni.

**MESSAGGI CHIAVE**

□ Mutazioni di un singolo gene (AIRE) producono una sindrome clinica (APECED: *Autoimmune PolyEndocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy*) che comporta una candidiasi cronica associata a una patologia autoimmune a prevalente ma non esclusiva impronta endocrinopatica (in particolare sindrome di Addison e ipoparatiroidismo) e segni minori di distrofia ectodermica.

□ Le proteine codificate dal gene AIRE inducono nelle cellule dell'epitelio del timo l'espressione di una serie di geni (come l'insulina, la caseina e molti altri), la cui funzione si svolge fuori dal timo. La loro presenza nell'epitelio timico produce un precoce intrappolamento ed eliminazione dei corrispondenti T linfociti auto-reattivi; la loro assenza (come accade nella sindrome APECED), invece, consente l'espressione di questi cloni e la relativa patologia autoimmune.

□ La candidiasi mucocutanea che non si modifica con la terapia antimicotica topica suggerisce un'immunodeficienza oppure una forma genetica poliendocrinopatica autoimmune (APECED).

□ Nei bambini con candidiasi senza altra causa resistente alla terapia antimicotica topica, per il sospetto di APECED, è indicata l'analisi del gene AIRE.

del meccanismo immunologico, attraverso il quale si sviluppa la tolleranza linfocitaria verso gli antigeni propri dell'organismo a livello del timo.

**CONCLUSIONI**

La funzione del gene AIRE è quella di indurre l'espressione di geni scarsamente rappresentati a livello del timo e di conseguenza il riconoscimento e l'eliminazione di cloni di T linfociti autoreattivi, prevenendo così l'instaurarsi di malattie autoimmuni. Tuttavia, la scoperta che le manifestazioni di autoimmunità a carico di ghiandole endocrine e di vari altri organi come fegato e intestino nella sindrome APECED siano dovute a un difetto delle cel-

lule epiteliali che entrano nella costituzione dello stroma midollare del timo ha complicato ulteriormente le prospettive terapeutiche di questa rara malattia autoimmune. Infatti, considerato che l'errore genetico sta nelle cellule timiche, nessuna efficacia può avere in questi pazienti l'utilizzo terapeutico del trapianto di cellule staminali ematopoietiche, efficace invece in altre malattie genetiche che predispongono alle malattie autoimmuni in cui l'errore sta primitivamente nei T linfociti. Nonostante quanto detto, è verosimile ritenere che la definizione della patogenesi della sindrome APECED come un difetto dello stroma timico permetterà di sviluppare approcci terapeutici mirati al ripristino della funzione di selezione timica. Tali nuove terapie, una volta individuate per i bambini con sindrome APECED, potranno avere un loro utilizzo anche per il trattamento di altre malattie autoimmuni.

**LE REGOLE PER IL PEDIATRA**

- La candidiasi mucocutanea che non si modifica con la terapia antimicotica topica in un lattante suggerisce una immunodeficienza o anche una forma genetica di poliendocrinopatia autoimmune.
- Nei lattanti con candidiasi senza altra causa resistente alla terapia antimicotica topica, per il sospetto di APECED, è indicata l'analisi del gene AIRE.

**Indirizzo per corrispondenza:**

Raffaele Badolato  
e-mail: [badolato@med.unibs.it](mailto:badolato@med.unibs.it)

**Bibliografia di riferimento**

- Ahonen P, Myllarniemi S, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy - candidiasis - ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990;322:1829-35.
- Alimohammadi M, Björklund P, Hallgren A, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen. *N Engl J Med* 2008;358:1018-28.
- Badolato R, Rosatelli MC. La poliendocrinopatia autoimmune di tipo 1. *Prospettive in Pediatria* 2002;32:313-8.
- Bensing S, Fetissov S, Mulder J, et al. Pituitary autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:949-54.

- Cavadini P, Vermi W, Facchetti F, et al. AIRE deficiency in thymus of 2 patients with Omenn syndrome. *J Clin Invest* 2005;115:728-32.
- Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular Autoimmune Syndromes: Immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2983-92.
- Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndrome. *N Engl J Med* 2004;350:2068-79.
- Gardner JM, DeVoss JJ, Friedman RS, et al. Deletional tolerance mediated by extrathymic AIRE expressing cells. *Science* 2008;321:843-7.
- Gylling M, Kääriäinen E, Väisänen R, et al. The hypoparathyroidism of autoimmune polyendocrinopathy - candidiasis - ectodermal dystrophy protective effect of male sex. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4602-8.
- Heino M, Peterson P, Kudoh J, et al. APECED mutations in the autoimmune regulator (AIRE) gene. *Hum Mutat* 2001;18:205-11.
- 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.
- Kuroda N, Mitani T, Takeda N, et al. Development of autoimmunity against transcriptionally unexpressed target antigen in the thymus of AIRE-deficient mice. *J Immunol* 2005;174:1862-70.
- Notarangelo LD, Mazza C, Forino C, Mazzolari E, Buzi F. AIRE and immunological tolerance: insights from the study of autoimmune polyendocrinopathy candidiasis and ectodermal dystrophy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:491-6.
- Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy - candidiasis - ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2843-50.
- Pitkanen J, Doucas V, Sternsdorf T, et al. The autoimmune regulator protein has transcriptional transactivating properties and interacts with the common coactivator CREB-binding protein. *J Biol Chem* 2000;275:16802-9.
- Pitkanen J, Peterson P. Autoimmune regulator: from loss of function to autoimmunity. *Gen Immunol* 2003;4:12-21.
- Rioux JD, Abbas AK. Paths to understanding the genetic basis of autoimmune disease. *Nature* 2005;435:584-8.
- Su MA, Anderson MS. AIRE: an update. *Curr Opin Immunol* 2004;16:746-52.
- Tazi-Ahnni R, Cork MJ, Gawkrödger DJ, Birch MP, Wengraf AJG, Messenger AG. Role of the autoimmune regulator (AIRE) gene in alopecia areata: strong association of a potentially functional AIRE polymorphism with alopecia universalis. *Tissue Antigens* 2002;60:489-95.
- Tazi-Ahnni R, McDonagh AJ, Wengraf DA, et al. The autoimmune regulator gene (AIRE) is strongly associated with vitiligo. *Br J Dermatol* 2008;159:591-6.
- Vogel A, Strassburg C, Obermayer-Straub P, Brabant G, Manns MP. The genetic background of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy and its autoimmune disease components. *J Mol Med* 2002;80:201-11.

