

La piel en el contexto de la medicina y sus especialidades

Manifestaciones cutáneas en el síndrome poliglandular autoinmune tipo 1

Cutaneous manifestations of autoimmune polyglandular syndrome type 1

Cristina Ciudad Blanco ^{a,*}, Minia Campos Domínguez ^a y Belén Roldán Martín ^b

^a Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

El síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (SPA-1), también conocido como síndrome APECED (*autoimmune-polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy*, OMIM 240300) o síndrome de Whitaker es una entidad infrecuente, que se transmite mediante herencia autosómica recesiva. Se ha identificado el gen AIRE, localizado en el cromosoma 21, como responsable de la hipofunción glandular en estos pacientes.

Además de la afectación endocrina, se han descrito otras alteraciones autoinmunitarias no endocrinológicas (hepatitis autoinmune, gastritis atrófica, malabsorción intestinal) y anomalías ectodérmicas (hipoplasia del esmalte dentario, queratitis, distrofia ungueal). Para su diagnóstico, es preciso que aparezcan al menos dos de los siguientes criterios: candidiasis mucocutánea crónica (CMCC), hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal, o solo uno de ellos en presencia de un hermano afectado.

Muchos de los pacientes con SPA-1 desarrollarán patología cutánea, por lo que el dermatólogo debe conocer aquellas manifestaciones que pueden conducir a un diagnóstico precoz del síndrome.

Introducción

En 1849 Addison describió la asociación de anemia perniciosa e insuficiencia suprarrenal y a partir de entonces se comienzan a describir otras enfermedades de base autoinmune¹. En 1929 se estableció la asociación entre hipoparatiroidismo y

candidiasis mucocutánea y en 1946 se comunicó la relación de estas dos enfermedades con la insuficiencia suprarrenal. El término de síndrome poliglandular autoinmunitario se empezó a utilizar en 1980 para describir la asociación de insuficiencia suprarrenal primaria, tiroidopatía autoinmunitaria y candidiasis mucocutánea crónica². Se definieron entonces dos tipos de síndromes poliglandulares autoinmunes: el tipo 1 asocia la insuficiencia suprarrenal con el hipoparatiroidismo y el tipo 2 la insuficiencia suprarrenal con la enfermedad tiroidea y con la diabetes mellitus tipo 1. Estos síndromes pueden desarrollar otras alteraciones endocrinas y no endocrinas, pero de naturaleza autoinmune. Recientemente se ha descrito un síndrome poliglandular autoinmune tipo 3 en adultos, en el que, a diferencia de los tipos 1 y 2, no se produce afectación de las glándulas suprarrenales. Esta sería la única diferencia entre los tipo 2 y 3³⁻⁶.

Epidemiología

El SPA-1 es una entidad infrecuente. Sin embargo, la frecuencia es mayor en poblaciones pequeñas o con un alto grado de consanguinidad. Así, en Finlandia se ha descrito una prevalencia de 1:25.000², en judíos iraníes de 1:9.000⁴ y en sardos de 1:14.500¹. Por el contrario, en otras poblaciones, la incidencia es mucho más baja, como ocurre en Noruega (1:80.000)^{7,8}. Parece que existe un ligero predominio femenino

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: critxi@yahoo.es (C. Ciudad Blanco).

de la enfermedad, aunque los datos varían según las series (ratio mujer/hombre entre 2,4/1 y 0,8/1)^{3,9}. La enfermedad suele iniciarse ya en la infancia y el espectro de manifestaciones es muy variado en cada paciente.

Clásicamente se han utilizado criterios clínicos para su diagnóstico. La identificación del gen AIRE (*autoimmune regulator*) en 1997 como responsable de la enfermedad ha servido para establecer el diagnóstico definitivo y detectar nuevos casos precozmente, antes de que la enfermedad se manifieste de forma florida^{10,11}.

Genética y autoinmunidad

El gen AIRE se localiza en el cromosoma 21q22.3 y se compone de 14 exones, que codifican para la proteína AIRE, de 545 aminoácidos y un peso molecular de 57,7 kDa¹². Este gen se expresa principalmente en el timo, en los ganglios linfáticos, en el hígado fetal y en sangre periférica (monocitos y células dendríticas), por lo que resulta de gran importancia para el correcto funcionamiento del sistema inmunitario⁷⁻¹³. En el SPA-1 se han descrito más de 60 mutaciones en este gen, número que se incrementa periódicamente en la literatura¹⁴⁻¹⁶. Las más frecuentes son la mutación c.769C > T (p.Arg257Stop) en la población finlandesa y la c.967_979del13 (p.Cys322fs) en las poblaciones noruega, norteamericana, inglesa, irlandesa y del noroeste francés^{7,17}.

En este síndrome no se ha visto asociación con el sistema de los antígenos leucocitarios humanos. Dentro de una familia, suele afectarse una misma generación, pudiendo desarrollarse el síndrome en varios miembros, sin afectación de la generación posterior. Las manifestaciones son variables dentro de cada familia.

El gen AIRE juega un papel importante en el establecimiento de la tolerancia inmunológica central y periférica. El producto codificado se encuentra en el núcleo celular e interviene en la formación de múltiples proteínas encargadas de la regulación transcripcional. Las proteínas codificadas por el gen AIRE participan en la selección negativa de linfocitos T. Son responsables de que las poblaciones autorreactivas de células T sean eliminadas, lo que impide su migración a la periferia y el desarrollo posterior de manifestaciones autoinmunes¹⁸. En los ratones Aire-/-, esta selección negativa no se produce. Por tanto, los clones de células T autorreactivas migran hacia la periferia y son la causa de las enfermedades autoinmunes del tejido específico contra el que van dirigidas.

En las células del estroma del bazo y en los ganglios linfáticos, el gen AIRE controla la expresión de múltiples proteínas implicadas en la tolerancia inmunológica periférica. Esas proteínas son las encargadas de la eliminación de células T autorreactivas que han conseguido escapar previamente de la selección negativa del timo y juegan un papel muy relevante en la tolerancia inmune periférica¹⁹⁻²¹.

Criterios diagnósticos y presentación clínica

La destrucción progresiva de los tejidos glandulares endocrinos desencadena manifestaciones variables, que incluyen hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo,

hipogonadismo o diabetes mellitus insulinodependiente, entre muchas otras (tabla 1).

La tríada clásica del SPA-1 incluye la CMCC, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal. Estos tres componentes aparecen en un preciso orden cronológico, pero los tres, de forma conjunta, solo están presentes en el 35-50% de los pacientes^{22,23}. Cuanto menor sea la edad de aparición del primero de estos componentes, con mayor facilidad se desarrollarán el resto, mientras que en aquellos pacientes en los que las manifestaciones aparezcan más tarde, menor afectación clínica tendrán.

La CMCC es la primera manifestación de este síndrome y suele aparecer antes de los 5 años de edad^{9,24}.

El hipoparatiroidismo es la primera alteración endocrinológica en aparecer⁹. Suele manifestarse antes de los 10 años de edad, oscilando entre los 3 meses hasta los 44 años. La mediana de edad de aparición es a los 9 años y afecta al 73-100% de los pacientes^{2,3,9}. Es más frecuente en las mujeres que en los hombres²⁵. Se manifiesta por hipocalcemia junto con hiperfostatemia y niveles normales o disminuidos de la hormona paratiroidea (PTH) y con una función renal preservada. El paciente puede presentar síntomas de hipocalcemia, manifestados en forma de calambres musculares, parestesias o torpeza. En otras ocasiones, una infección o una situación estresante pueden desencadenar una hipocalcemia brusca, que se manifiesta en forma de crisis convulsivas. Recientemente se ha identificado a la proteína NALP5 (NACHT leucine-reich repeat protein 5) de las células paratiroideas como la diana inmunológica de los autoanticuerpos responsables de la destrucción glandular²⁶.

La insuficiencia suprarrenal primaria suele ser el último componente de la tríada en aparecer⁹. La edad de inicio oscila entre los 5 y los 15 años, con una prevalencia del 40% a los 10 años de edad y del 78% a los 30 años en una serie de pacientes finlandeses²⁷. Se manifiesta por fatiga, avidez por la sal, hipotensión, pérdida de peso e hiperpigmentación de la piel y las mucosas. Se detectan niveles bajos de cortisol y aumentados de la hormona adrenocorticotrofa (ACTH). Como en otras adrenalitis autoinmunes, el principal antígeno contra el que van dirigidos los anticuerpos es la enzima 21-hidroxilasa, pero se han detectado también autoanticuerpos contra el citocromo p450 con escisión de la cadena lateral (citP450scc) (side chain cleavage) y contra la L-aminoácido aromático decarboxilasa^{28,29}.

La destrucción autoinmune de otros órganos no endocrinos puede desencadenar hepatitis autoinmune, anemia perniciosa, gastritis atrófica, hipoesplenía/asplenía, síndrome de malabsorción, bronquiolitis y déficits celulares y humorales.

Manifestaciones cutáneas

candidiasis mucocutánea crónica

El género *Candida* está constituido por hongos levaduriformes e incluye a un centenar de especies, de las que tan solo 8 se encuentran asociadas a infecciones humanas, siendo *C. albicans* y *tropicalis* responsables del 80% de los casos. Habitualmente estas levaduras son comensales o saprófitos en el ser humano, pero tienen un potencial significativo para

Tabla 1 – Manifestaciones clínicas en los pacientes con SPA-1

CANDIDIASIS MUCOCUTÁNEA CRÓNICA	Clínico Cultivo	Infancia	Oral y esofágica Ungueal
ENDOCRINOPATÍAS			
Hipoparatiroidismo	Hipocalcemia, hiperfosfatemia, ↑PTH	Infancia	Ac anti-NALP5
Insuficiencia suprarrenal	↑ACTH, ↓cortisol	Infancia/adolescencia	AC anti-21OH
Fallo ovárico (12%)	↑FSH y LH, ↓estrógenos	Adulto joven	Pubertad retrasada, menopausia precoz
Fallo testicular (10%)	↑FSH y LH, ↓testosterona	Adulto	Hipogonadismo, azoospermia
Diabetes mellitus (<20%)	Hiperglucemia	30-50 años	Ac anti-IA2 y anti-insulina
Hipotiroidismo (10%)	↑TSH, ↓T4	Adulto	Ac anti-TPO y anti-tirotoglobulina
Fallo hipofisiario (2%)	↓GH, ↓ACTH, ↓GnRH	Adulto joven	
AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL			
Gastritis autoinmune/anemia perniciosa	Deficiencia vitamina B12	Adulto joven	Ac anti-factor intrínseco y células parietales
Hepatitis autoinmune	Biopsia hepática	Infancia/adolescencia	Ac anti-CYP1A2
Malabsorción intestinal	Alteraciones tránsito intestinal	Infancia	
Enfermedad celiaca	Biopsia	Infancia	
ALTERACIONES ECTODÉRMICAS			
Queratitis	Oftalmología	Infancia/adolescencia	Riesgo de ceguera
Alteraciones esmalte	Odontología	Infancia	
Distrofia ungueal		Infancia	
OTRAS			
Nefritis tubulointersticial	Biopsia	Adulto joven	Possible fallo renal
Asplenia	TC	Adulto	Riesgo de infecciones
Bronquiolitis			Hipertensión pulmonar

desarrollar infecciones oportunistas. Las candidiasis superficiales aparecen con más frecuencia en localizaciones con alto grado de humedad, oclusión o en áreas con pérdida de integridad de la barrera cutánea. Afectan especialmente a pacientes con algún tipo de alteración immunológica y son más frecuentes en los extremos de la vida y en pacientes diabéticos³⁰.

Los pacientes con SPA-1 desarrollan infecciones por *Candida* ya en los primeros años de vida. Se considera que es una expresión clínica de un déficit selectivo de las células T ante la levadura. La respuesta de las células B frente a *Candida* es normal, lo que previene el desarrollo de una candidiasis sistémica^{3,31}. En la mayoría de los casos la afectación no supera el 5% de la superficie corporal. Suele ser la primera manifestación clínica del SPA-1. La infección suele ser crónica o recurrente y es habitual la resistencia a los tratamientos convencionales. En una serie finlandesa, estaba presente en la mitad de los pacientes de un año de edad, en el 70% de los de 5 años, en el 94% a los 20 años y en el 97% a los 30 años²⁷. Por este motivo, los niños con CMCC deben ser evaluados periódicamente para reconocer precozmente los síntomas de una hipofunción endocrinológica asociada.

La mayoría de los casos se inician en la infancia como una estomatitis candidósica crónica rebelde al tratamiento. En los primeros meses de vida puede aparecer una estomatitis aguda pseudomembranosa (muguet). Se forman placas blanquecinas en las mucosas yugal, lingual y en las encías y en el paladar. Estas placas pueden confluir ocupando casi toda la cavidad oral. Si se retira la capa blanquecina, se observa una mucosa roja, brillante y erosiva.

Posteriormente, los pacientes presentan lesiones labiales de tipo granulomatoso y una queilitis angular persistente. Esta forma se manifiesta como fisuras muy dolorosas en ambas comisuras bucales (fig. 1). Suele asociarse a otras formas de candidiasis oral, como la estomatitis candidósica atrófica. En estos casos el paciente refiere sensación de ardor y quemazón y se observa una lengua roja depapilada (fig. 2). También pueden desarrollar candidiasis esofágica y laringea, que se manifiesta como dolor retroesternal e incluso como estenosis esofágica. En el resto del tubo digestivo, la candidiasis puede



Figura 1 – Queilitis angular. Se forman fisuras muy dolorosas en ambas comisuras bucales. Esta forma suele asociarse a otras formas de estomatitis candidósica.



Figura 2 – Estomatitis candidósica atrófica. Se observa una lengua eritematosa, brillante y depapilada.

producir dolor abdominal, flatulencia y diarrea. En ocasiones existe afectación intestinal sin enfermedad oral^{3,9}.

La inflamación repetida de las mucosas por la infección crónica predispone al desarrollo de tumores. Así, se ha descrito asociación con el carcinoma epidermoide de las mucosas oral y esofágica y con el adenocarcinoma gástrico^{27,32}. La estomatitis candidósica atrófica se ha asociado a la aparición de carcinomas epidermoides con mayor frecuencia.

En los pacientes con SPA-1 también es frecuente el desarrollo de candidiasis genital y la afectación de pliegues y de uñas.

- **Balanitis candidósica**

En las formas leves aparece eritema y prurito poscoital de evolución transitoria. En las formas más graves se observa un glande eritematoso con pápulas y pústulas, que pueden evolucionar a una balanitis erosiva. Es posible la progresión a la piel del prepucio y pliegues.

- **Vulvovaginitis candidósica**

Se caracteriza por eritema, vesículas y pústulas en el introito vulvar, acompañado por un flujo vaginal blanquecino y espeso y sensación de escozor y prurito. Las recurrencias son frecuentes al ser *Candida* un colonizador habitual del tracto orointestinal.

- **Intertrigo candidósico**

Se afectan los pliegues, especialmente el interglúteo, los submamarios, los axilares y los inguinales. Son áreas con un ambiente óptimo para el desarrollo de la levadura, por un mayor grado de humedad, calor, fricción y oclusión. Se producen fisuras en el fondo de los pliegues y se observan placas eritematosas de bordes bien definidos con un collar de descamación. Las lesiones «satélite» en forma de pústulas y erosiones son características del intertrigo candidósico (fig. 3). En una serie irlandesa referían dermatitis del pañal recurrente y de difícil tratamiento antes de los 2 años de edad en 5 de 18 pacientes con SPA-1³³.

- **Afectación ungueal**

Se produce con mayor frecuencia en situaciones de humedad y maceración. En la paroniquia candidósica se afecta el borde periungueal en forma de eritema,



Figura 3 – Intertrigo candidósico afectando el área del pañal. Pueden observarse placas eritematosas con un collar de descamación y lesiones «satélites».

inflamación y dolor. Si se presiona dicha localización, aparece un exudado purulento bajo el pliegue. Si los síntomas persisten, pueden producirse surcos, decoloración y onicólisis lateral en la tabla ungueal. En algunos casos la tabla ungueal se engrosa y aparece una distrofia ungueal. En una serie de 18 pacientes, el 72% presentaron paroniquia y/ onicomiosis. La edad media de aparición eran los 7 años. Las uñas de las manos se afectaban con más frecuencia que las de los pies, siendo las uñas del primer dedo las más afectadas. La tabla ungueal se engrosaba y adquiría una coloración amarillenta. La dificultad terapéutica era la norma en la mayoría de estos pacientes²⁵.

- **Diagnóstico**

El diagnóstico se basa en los síntomas y signos que presenta el paciente y se confirma mediante cultivos. La toma de muestras en las lesiones húmedas de piel y mucosas debe realizarse con hisopos o escobillones estériles provistos de un medio de transporte, ya que la levadura no resiste la desecación y permanece poco tiempo viable en una torunda de algodón. En las lesiones secas, debe practicarse el raspado convencional. El medio de cultivo de las levaduras del género *Candida* se realiza en el medio glucosado de Sabouraud a una temperatura óptima de 37°.

- **Tratamiento**

En la mayoría de los pacientes con SPA-1 el tratamiento sistémico con fluconazol o itraconazol es casi siempre requerido, prolongado y repetido. Los fármacos tópicos pueden ayudar a controlar más rápidamente los síntomas y a disminuir la tasa de recurrencias³⁴.

- **Detección y corrección de los factores predisponentes**

La infección de las mucosas debe ser controlada y tratada para prevenir el desarrollo de lesiones malignas. Es esencial una estricta higiene oral y una abstención tabáquica y alcohólica. También se recomienda evitar la ingesta de alimentos o productos que dañen la mucosa oral (picantes, ácidos, pastas abrasivas blanqueantes). Han de corregirse las situaciones que favorezcan la humedad, la maceración y la oclusión. En los pacientes portadores de prótesis dentales, es importante que disminuyan su uso y que realicen un correcto lavado y mantenimiento de la misma.

- Tratamiento de la candidiasis de piel y mucosas

En las formas cutáneas y en las formas mucosas con afectación leve puede ser suficiente con el tratamiento tópico. Los fármacos poliénicos (nistarina y anfotericina B), los azoles (clotrimazol, miconazol, bifonazol, tioconazol, sertaconazol), las alilaminas (terbinafina y naftifina) y las piridonas (ciclopiroxolamina) son eficaces en las formas leves. Casi todos estos fármacos se encuentran disponibles en forma de cremas, soluciones y óvulos vaginales.

Cuando existe mucositis, se debe iniciar un tratamiento antifúngico tópico. Se recomienda el uso de 2 tipos de derivados poliénicos 4 veces al día. Pueden utilizarse suspensiones de nistarina seguidos de enjuagues de anfotericina B. Esta pauta debe continuarse durante 4-6 semanas y al menos una semana tras la desaparición de los síntomas. La aparición de resistencias es baja con estos agentes, siendo mucho más elevada con los derivados azólicos³⁵.

En casos refractarios al tratamiento tópico o en formas más graves, deben utilizarse antifúngicos sistémicos. Se han obtenido buenos resultados con el uso de fluconazol oral (200-300 mg/día en adultos) durante una semana e itraconazol (100 mg/día) durante dos semanas.

En pacientes con formas recurrentes, se recomienda que la fase de tratamiento sea continuada por una de profilaxis. Puede utilizarse una suspensión de nistarina 3 veces al día durante una semana al mes. El uso de un enjuague bucal con clorhexidina 2 veces al día durante una semana ejerce un efecto profiláctico similar.

En el caso de que exista una úlcera oral que no cicatriza en un periodo de 4 semanas, será obligatoria la realización de una biopsia.

Las balanitis y vulvovaginitis no complicadas suelen responder bien al tratamiento tópico con cremas y óvulos vaginales de nistarina o derivados imidazólicos. Las cremas se administran 2 veces al día durante un periodo de 7 a 10 días. Los óvulos de clotrimazol (500 mg) pueden administrarse como dosis única. Con la terapia oral también se consiguen buenos resultados, se recomienda una dosis única de fluconazol 150 mg o itraconazol 100 mg/día durante 7 días, o 200 mg/día durante 3 días. La pareja debe ser tratada también, aún en ausencia de sintomatología.

- Tratamiento de la paroniquia y onicomicosis candidósica

La humedad excesiva debe evitarse en las manos, ya que favorece la infección en la piel y uñas. En los niños, el chupeteo repetido de los dedos favorece la infección. Es importante por tanto modificar los factores predisponentes. Para el tratamiento de la infección se utilizan cremas de polienos o imidazoles de forma prolongada. Hay pocos estudios para valorar la eficacia del fluconazol e itraconazol en esta forma clínica, aunque parece que los resultados son buenos. En cambio, en la onicomicosis hiperqueratósica por *Candida* la respuesta terapéutica a antifúngicos orales y/o sistémicos es baja. Algunos autores refieren respuestas aceptables con itraconazol oral, aunque se requieren períodos de tratamiento prolongados y un mantenimiento posterior^{3,8,36}. En las formas más erosionadas y atróficas se han conseguido buenas respuestas con laca de amorofilina³³.

Como conclusión, en el tratamiento de la CMCC en los pacientes con SPA-1, una vez conseguida la remisión de los síntomas, no debe seguirse una terapia de mantenimiento por el elevado riesgo de aparición de resistencias farmacológicas. Aunque la tendencia al desarrollo de candidiasis oral parece disminuir con el tiempo en algunos pacientes, estos siguen siendo muy susceptibles a tener episodios recurrentes de candidiasis, especialmente tras tratamientos antibióticos prolongados.

Manifestaciones cutáneas de origen autoinmune

Alopecia areata

Las manifestaciones cutáneas de base autoinmune están bien descritas en los pacientes con SPA-1. La asociación con alopecia areata se describió por primera vez en 1946³⁶. Tras la candidiasis mucocutánea, es la manifestación cutánea más frecuente en los pacientes con SPA-1. Aparece entre los 3 y los 30 años de edad, con una incidencia que oscila entre el 13-40%^{2,9}. Su inicio es más tardío que la de otras anomalías del síndrome; en una serie de 89 pacientes fue la primera manifestación de la enfermedad tan solo en el 4% de los pacientes²⁷. En otra serie de 18 pacientes se desarrolló en algún momento de la evolución en el 33%³³. Todos ellos presentaban ya algún otro criterio de la enfermedad y ninguno asociaba un piqueteado o distrofia ungueal. En la mayoría de los casos la alopecia que aparece es en placas, no difiriendo de la alopecia areata aislada, aunque se han descrito también formas universales³⁷ (fig. 4). La mayoría de los pacientes presentan solo un episodio de alopecia y suelen recuperarse por completo. Es una manifestación que aparece tardíamente y es un marcador de cronicidad y mayor gravedad. Algunos pacientes, especialmente mujeres, conciben este componente de la enfermedad como uno de los peores, por la gran afectación psicológica que les produce.

Clínicamente se caracteriza por la aparición de una a varias placas en el cuero cabelludo, aunque pueden afectarse otras localizaciones como cejas, pestañas, vello corporal, axilar y pubiano. Las placas son alopélicas y sin escamas y el signo de Jacquet es positivo (el cuero cabelludo se puede pellizcar). En la periferia se pueden observar los pelos peládicos o en signo de admiración, con el extremo terminal más engrosado. En niños, puede observarse con mayor frecuencia un piquetado ungueal o traquioniquia. Cuando se produce la repoblación, el pelo es fino y apigmentado, adquiriendo posteriormente las características del cabello normal. La evolución y el pronóstico de la alopecia areata son imprevisibles. Se han propuesto dos subtipos de alopecia areata, el «benigno» y el «de mal pronóstico», siendo marcadores de este último la presencia de historia familiar, el inicio precoz de la alopecia y las alteraciones ungueales^{38,39}.

La etiología de la alopecia areata es desconocida, pero parece que existen alteraciones autoinmunes organoespecíficas. Hedstrand et al. encontraron autoanticuerpos contra la tirosina hidroxilasa en el suero de pacientes con alopecia areata⁴⁰. Esta enzima se expresa en altos niveles en los folículos pilosos. El 44% de los pacientes con SPA-1 presentaron una inmunorreactividad contra la tirosina hidroxilasa



Figura 4 – Placas confluentes de alopecia areata en el cuero cabelludo de un paciente con SPA-1.

expresada *in vitro* y esta reactividad se correlacionaba con la presencia de alopecia areata ($p = 0,02$).

El tratamiento recomendado es el mismo que en otras formas de alopecia areata aislada^{38,39}.

- **Inmunosupresores**

Se han utilizado corticoides orales en alopecias areatas totales o universales, especialmente en aquellos casos con ANA positivos, con niveles séricos de IgE superiores a 500 UI/L o cuando la relación CD4/CD8 es superior a 4. Los corticoides intralesionales, utilizando acetónido de triamcinolona, se consideran el tratamiento de elección en formas con placas únicas o múltiples que abarquen menos del 50% de la superficie del cuero cabelludo. También se han descrito resultados exitosos con el uso de corticoides tópicos como el propionato de clobetasol al 0,025-0,05%. Como su absorción en el cuero cabelludo es mínima, puede considerarse un tratamiento seguro en niños.

- **Inmunomoduladores**

Se han utilizado múltiples agentes con los que se obtienen resultados dispares. Algunos de los fármacos más utilizados han sido la ciclosporina A, el tacrolimus, la dapsona, la sulfasalazina o la isoprinosina.

- **Inmunoestimulantes**

El objetivo de estos tratamientos es desencadenar un cuadro de «dermatitis de contacto». Dicho proceso inflamatorio podría ser responsable de la remisión de la alopecia areata por un mecanismo aún no conocido por completo. La presencia de linfocitos T supresores podría inhibir la reacción autoinmune y permitir el crecimiento normal del folículo piloso. Entre estos agentes se han utilizado la antralina, en concentraciones de 0,25-1%, con buenos

resultados y muy utilizada en niños; el dibutiléster del ácido escuárico y la difenciprona. Este último se considera actualmente el mejor inmunoestimulante y se recomienda en pacientes adultos con alopecias que afectan más del 50% del cuero cabelludo y que no hayan respondido o hayan rechazado la corticoterapia previamente.

- **Otros tratamientos**

El minoxidilo en combinación con otros agentes inmuno-moduladores o corticoides tópicos podría mejorar la respuesta terapéutica. Actualmente se recomienda su aplicación al 5% 2 veces al día, media hora antes de la aplicación de un corticoide tópico, tipo propionato de clobetasol al 0,025%.

Se ha implicado a un déficit de zinc en la patogenia de la alopecia areata, aunque dicha teoría no ha podido ser demostrada. Aún así, algunos autores recomiendan la ingesta de aspartato de zinc a una dosis de 50 mg dos veces al día.

Es aconsejable también una evaluación global del paciente y proporcionar una adecuada información sobre la evolución y opciones terapéuticas disponibles. Si existe repercusión psicológica, puede ser necesaria la colaboración de los facultativos pertinentes.

Vitílico

Se ha descrito en un tercio de los pacientes en una serie finlandesa de 89 pacientes²⁸. La localización y la extensión son variables, pero la enfermedad puede progresar afectando a gran parte de la superficie corporal. Puede aparecer de forma aislada o en pacientes que presentan también alopecia areata.

El vitílico se caracteriza por la aparición progresiva de manchas acrómicas de color blanco «lechoso», de tamaños muy variables y de contornos geográficos e irregulares (fig. 5). Las lesiones suelen tener localización distal y periorificial, a menudo son simétricas o zoniformes, progresivas y pueden repigmentarse espontánea y parcialmente. Existe una disminución o ausencia de melanocitos y melanina en las zonas afectadas. La hipótesis inmunológica sugiere un trastorno autoinmunitario, con destrucción y disfunción de los melanocitos, que en algún momento se volvieron antigenicos. Esta hipótesis se apoya en el hallazgo de anticuerpos específicos circulantes. Se han descrito también casos de halo nevus y de poliosis³³.

Se han encontrado autoanticuerpos fijadores del complemento contra los melanocitos en pacientes con SPA-1 y CMCC, pero no en pacientes con vitílico aislado o asociado a otras



Figura 5 – Máculas acrómicas confluentes en paciente con vitílico. La afectación suele ser bilateral y simétrica. Las lesiones tienen unos bordes geográficos característicos.

manifestaciones autoinmunes⁴¹⁻⁴³. En estos pacientes también se han encontrado anticuerpos contra la L-aminoácido aromático decarboxilasa⁴⁴. No se conoce aún el papel de dichos anticuerpos. Hedstrand et al. encontraron reactividad contra el factor de transcripción SOX10 en la mayoría de los pacientes con SPA-1 y vitíligo, pero también en un subgrupo de pacientes con vitíligo idiopático. Por ello SOX10 podría tener un papel relevante en el desarrollo de esta enfermedad⁴⁵.

El diagnóstico del vitíligo es fundamentalmente clínico, por las características morfológicas, curso y distribución de las lesiones. Por la afectación de áreas muy visibles, puede tener una importante repercusión psicosocial. Existe además una sensibilidad aumentada de la piel acrómica a la radiación solar. Es por ello importante informar a los pacientes sobre la naturaleza de la enfermedad, los tratamientos disponibles y las expectativas reales que deben formarse. Se recomienda especial precaución con la exposición solar por el mayor riesgo de quemadura solar.

Como en otras formas de vitíligo aislado, pueden utilizarse diferentes tratamientos, entre los que se incluyen la fototerapia, la corticoterapia tópica, los inmunomoduladores tópicos como el tacrolimus o el pimecrolimus, o despigmentantes en las formas más avanzadas. Actualmente en los casos con afectación moderada y extensa la radiación con UVB de banda estrecha 2-3 veces por semana se considera el tratamiento de elección⁴⁶. Es un tratamiento eficaz y sin efectos secundarios relevantes, aunque como no se conocen los efectos adversos a largo plazo, no se deben superar las 200 sesiones. Otras opciones terapéuticas incluyen el tratamiento quirúrgico con injertos de piel autólogos, aunque estas técnicas aún no están consolidadas y deben perfeccionarse.

Otras manifestaciones cutáneas

Se ha documentado un exantema con fiebre en algunos pacientes con SPA-1, describiéndose formas más graves en los pacientes más jóvenes²⁷. En la serie finlandesa, 13 pacientes presentaron exantemas morbiliformes con fiebre. Algunos eran de duración fugaz y en la mayoría de los casos ocurrían antes de los 5 años de edad. Aparecieron nuevos episodios durante un periodo de 2 a 14 meses. En 2 pacientes biopsiados, la histología mostró una vasculitis de predominio linfoplasmocitario².

Alteraciones ectodérmicas

En la descripción del SPA-1 se incluyen anomalías de las estructuras derivadas del ectodermo, que incluyen una hipoplasia del esmalte dental, distrofia y piqueteado ungueal y una calcificación de la membrana timpánica⁴⁷. Los síndromes de displasias ectodérmicas se caracterizan por dos o más anomalías en estructuras derivadas del ectodermo: pelo, dientes, uñas, glándulas sudoríparas y otras. Además, suelen asociar manifestaciones en otros órganos⁴⁸. Las mutaciones en el gen AIRE responsables del SPA-1 no guardan relación con las estructuras ectodérmicas. Los datos recogidos en los estudios más recientes apuntan que parece poco probable que este síndrome sea una displasia ectodérmica primaria³³.

En varias series se ha reportado una distrofia ungueal en muchos de los pacientes, pero no se especifica si la exploración



Figura 6 – Distrofia ungueal en paciente con SPA-1. Cuando existan alteraciones ungueales, debe realizarse cultivo de las lesiones para descartar infección candidósica.

física fue realizada por un dermatólogo o por un facultativo especializado en patología ungueal^{8,9,27,33}. Cuando se observan alteraciones ungueales en estos pacientes, deben realizarse cultivos de las lesiones (fig. 6). En una serie de 50 pacientes⁹, 13 presentaban un piqueteado ungueal en ausencia de infección candidósica. Ninguno tenía distrofia ungueal. Tampoco se documenta que presentaran alopecia areata u otras causas que justificaran el piqueteado ungueal. Los autores concluyen que la diferenciación entre una onicomicosis candidósica y una verdadera distrofia ungueal es complicada.

En una serie de 20 pacientes noruegos, 2 tenían distrofia ungueal⁸. Ambos presentaban signos clínicos típicos y cultivo positivo para *Candida*. En esta misma serie 8 pacientes fueron diagnosticados de alopecia areata, y ninguno de ellos mostraba alteraciones ungueales, ya sea en forma de piqueteado o de distrofia ungueal. Por todo ello, algunos autores dudan de que en el SPA-1 las anomalías del ectodermo observadas sean otra parte más del espectro de la enfermedad y las consideran alteraciones secundarias a la infección candidósica crónica³³.

Entre las anomalías dentales, se ha incluido una hipoplasia del esmalte dental^{49,50}. Este hallazgo estuvo presente en el 75% de los pacientes de la serie finlandesa²⁷. Es probable que los defectos dentales, al igual que los ungueales, sean secundarios a la infección oral recurrente, a la malnutrición y a la hipocalcemia. Parece poco probable que se trate de un fallo primario en la morfogénesis³³.

Manifestaciones oculares

Se han descrito queratitis, ojo seco, cataratas, iridociclitis, desprendimiento de retina y atrofia óptica^{51,52}. La queratitis es la alteración ocular más frecuente y aparece en el 20-25% de los pacientes²⁷. Si no se trata adecuadamente, puede conducir a la ceguera. Suele ser una manifestación temprana de la enfermedad y se presenta como fotofobia, blefaroespasmo y disminución del lagrimeo. Parece que se trata de un proceso autoinmune contra el epitelio corneal. Como tratamiento se

han utilizado corticoides y ciclosporina A tópicos. Es importante también prevenir las infecciones oculares y tratarlas cuando se produzcan. El uso de vitamina A tópica podría prevenir la aparición de úlceras corneales⁵³.

Diagnóstico

El diagnóstico del SPA-1 no debe pasar desapercibido, porque un diagnóstico precoz permite un tratamiento sustitutivo en las fases en las que aún no existen trastornos relevantes. Por otra parte, no hay que precipitarse en la confirmación del síndrome si solo se detectan anticuerpos sin otras alteraciones hidroelectrolíticas o clínicas. La detección de los mismos no es un marcador fiable de enfermedad. La actitud recomendada es realizar un control regular de los marcadores hormonales e inmunológicos en todos los pacientes con una endocrinopatía inmunitaria, para diagnosticar precozmente un SPA^{1,54}.

Cuando se diagnostique una enfermedad endocrinológica glandular, se debe descartar la existencia de otros procesos autoinmunes y realizar un cribado con los autoanticuerpos de cada enfermedad. La presencia de autoanticuerpos no significa que exista enfermedad o que esta se vaya a producir. Algunos autoanticuerpos fluctúan y pueden desaparecer espontáneamente sin producir alteraciones funcionales. Esto traduce una agresión inmunológica transitoria. Para evaluar a los portadores de autoanticuerpos positivos, se deben determinar periódicamente los niveles de la hormona estimuladora del tiroides, la calcemia y fosfatemia, las glucemias basales y la PTH. De esta forma, podemos establecer el diagnóstico definitivo de SPA-1 en una fase preclínica. De forma general, en los pacientes con una endocrinopatía autoinmune uni-

glandular está indicado realizar un cribado funcional para SPA cada 3 años hasta los 75 años de edad⁵⁴. Si se descubre una segunda enfermedad endocrinológica autoinmune, se debe continuar con una medición de los autoanticuerpos específicos de órgano. También sería recomendable realizar un cribado funcional de endocrinopatías autoinmunes en los familiares de primer grado en aquellos pacientes con un diagnóstico reciente de SPA-1. Actualmente está indicado el estudio genético para confirmar definitivamente el diagnóstico si se encuentra la mutación en el gen AIRE^{10,11}.

Los avances en genética y en el reconocimiento de las moléculas implicadas en la patogenia de los síndromes autoinmunes han facilitado un diagnóstico más temprano en este grupo de enfermedades. El diagnóstico basado en los criterios clínicos dejaba a muchos pacientes sin reconocer y en un potencial «peligro». En un 10-15% de los pacientes las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad no incluyen ninguno de los 3 criterios diagnósticos clásicos^{25,27}. Por ello, en pacientes con alta sospecha de SPA, la medición de los niveles de anticuerpos contra el interferón- ω y $\alpha 2$ puede confirmar el diagnóstico, según algunos estudios recientes⁵⁵⁻⁵⁷, siempre y cuando se haya excluido la presencia de un timoma y miastenia gravis. Si no se pueden medir estos anticuerpos, la presencia de anticuerpos contra las enzimas 21 hidroxilasa, la L-aminoácido aromático decarboxilasa y la triptófano hidroxilasa también apoyan el diagnóstico de SPA-1 (tabla 2). Finalmente el diagnóstico puede confirmarse en el laboratorio al encontrarse mutaciones en el gen AIRE en más del 95% de los casos. Esta técnica es costosa y un resultado negativo no excluye el diagnóstico. Aún son necesarias nuevas tecnologías que mejoren las pruebas diagnósticas genéticas (fig. 7).

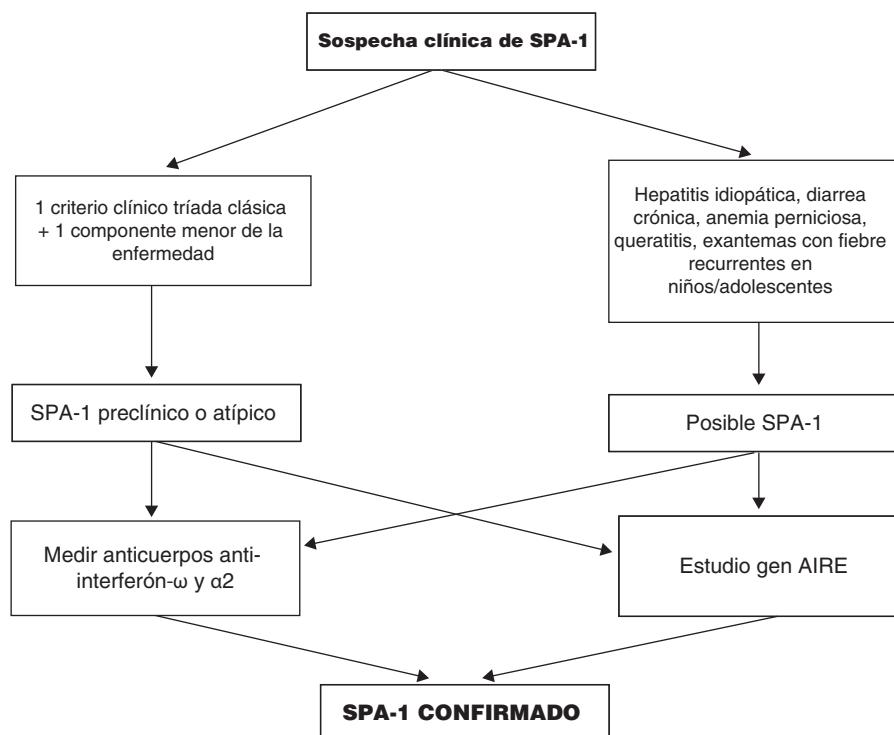


Figura 7 – Algoritmo diagnóstico en el SPA-1.

Tabla 2 – Autoanticuerpos en los pacientes con SPA-1**AUTOANTICUERPOS RELEVANTES EN EL SPA-1**

- Anticuerpos anti-Interferón-$\omega/\alpha 2$	Su presencia es diagnóstica de SPA-1 en pacientes con un criterio del síndrome
- Anticuerpos anti 21-hidroxilasa	Se correlacionan con la insuficiencia suprarrenal. También se pueden encontrar en la insuficiencia suprarrenal aislada y en el SPA-2
- Anticuerpos contra el citocromo p450 con escisión de la cadena lateral (cyp450Scc)	Se correlacionan con la insuficiencia ovárica. También presentes en el SPA-2
- Anticuerpos anti-NALP5	Presentes en el 50% de los pacientes. Tienen una alta especificidad y una baja sensibilidad.
	Se correlacionan con el hipoparatiroidismo y con la insuficiencia ovárica
- Anticuerpos contra la triptófano hidroxilasa	Se correlacionan con la malabsorción intestinal y con la hepatitis autoinmune. Tienen una alta sensibilidad y una especificidad media
- Anticuerpos contra la L-aminoácido aromático decarboxilasa	Presentes en el 50% de los pacientes. Tienen una alta sensibilidad y una baja especificidad. Se correlacionan con la hepatitis autoinmune y con el vitílico.

Pronóstico

La morbilidad está incrementada respecto a la población general, pero el curso de la enfermedad difiere en cada paciente^{25,27,58}. El espectro es amplio. Hay casos en los que la enfermedad se mantiene estable con un hipoparatiroidismo controlado y otros en los que se afectan la mayoría de las glándulas endocrinas y asocian otras manifestaciones no endocrinológicas, como hepatitis autoinmune, gastritis atrófica, vitílico o alopecia areata, con una importante repercusión psicológica. El pronóstico está condicionado también por el cumplimiento terapéutico del paciente. En la serie finlandesa, la mortalidad era mayor en pacientes incumplidores por aislamiento social, alcoholismo o comorbilidad psiquiátrica²⁷. La siguiente causa de mortalidad era por carcinomas epidermoides orales o esofágicos. Otros procesos que incrementan la mortalidad son un fallo suprarrenal agudo, una hepatitis autoinmune fulminante, un fracaso renal agudo o una bronquiolitis^{5,59}. La mortalidad reportada ocurría en la mayoría de los casos en pacientes mayores de 60 años y podría reducirse con un adecuado seguimiento y tratamiento²⁵.

Abordaje y manejo de los pacientes con SPA-1

El objetivo es que los pacientes puedan desarrollar una vida normal y evitar situaciones que puedan desencadenar crisis endocrinas. Deben conocer potenciales manifestaciones del síndrome para consultar de forma precoz. Se requiere un manejo multidisciplinar, que incluya la atención por parte de endocrinólogos, dermatólogos, digestivos y psiquiatras. Si aparecen otras manifestaciones, el paciente deberá ser derivado al especialista correspondiente. Se recomienda

también la vacunación contra *Pneumococcus pneumoniae*, por el riesgo de desarrollar hipo/asplenia que presentan estos pacientes²⁵. Han de conocer el protocolo de tratamiento que deben seguir en situaciones que puedan desequilibrar su patología, tales como infecciones, cirugías u otras situaciones estresantes.

El SPA-1 se considera un modelo de enfermedad autoinmune. Se están realizando múltiples estudios para la identificación de los genes implicados en la autotolerancia inmunológica. Se buscan nuevas terapias, especialmente inmunomoduladoras, que puedan frenar o revertir las alteraciones autoinmunes^{60,61}. La terapia génica supone otra alternativa en desarrollo para el tratamiento de estos pacientes.

Puntos clave

- En el SPA-1 se produce una destrucción progresiva de los tejidos glandulares endocrinos que puede desencadenar manifestaciones variables que incluyen hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, hipogonadismo o diabetes mellitus insulinodependiente.
- Además de la afectación endocrina, se han descrito otras alteraciones autoinmunitarias no endocrinológicas (hepatitis autoinmune, gastritis atrófica, malabsorción intestinal) y anomalías ectodérmicas (hipoplasia del esmalte dentario, queratitis, distrofia ungueal).
- Para el diagnóstico del SPA-1 se han utilizado criterios clínicos. La identificación del gen AIRE como responsable de la enfermedad ha servido para establecer el diagnóstico definitivo y detectar nuevos casos precozmente antes de que la enfermedad se manifieste de forma florida.
- La tríada clásica del SPA-1 incluye la CMCC, el hipoparatiroidismo y la insuficiencia suprarrenal. Estos tres componentes aparecen en un preciso orden cronológico, pero los tres, de forma conjunta, solo están presentes en el 35-50% de los pacientes.
- Muchos de los pacientes con SPA-1 desarrollarán patología cutánea, entre las que se incluyen como más frecuentes una CMCC, alopecia areata, vitílico, exantemas febriles y distrofia ungueal.
- Los pacientes con CMCC deben ser evaluados periódicamente para reconocer precozmente los síntomas de una hipofunción glandular asociada.
- La morbilidad en los pacientes con SPA-1 está incrementada respecto a la población general, por lo que es importante un manejo multidisciplinar por parte de diferentes facultativos para que estos pacientes puedan desarrollar una vida normal y evitar situaciones que puedan desencadenar «crisis» endocrinas.

B I B L I O G R A F Í A

- Molina Garrido MJ, Guillén Ponce C, Guirado Risueño M, Mora A, Carrato A. Síndrome poliglandular autoinmune. Revisión. *An Med Interna*. 2007;24:445-52.
- Neufeld M, Maclarens NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine*. 1981;60:355-62.
- Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev*. 2002;23:327-64.
- Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:11-20.
- Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomed*. 2003;74:9-33.
- Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6:270-7.
- Wolff AS, Erichsen MM, Meager A, Magitta NF, Myhre AG, Bollerslev J, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:595-603.
- Myhre AG, Halonen M, Eskelin P, Ekwall O, Hedstrand H, Rorsman F, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS I) in Norway. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54:211-7.
- Ahonen P, Myllyniemi 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.
- Consortium TF-GA. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet*. 1997;17:399-403.
- 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.
- Aaltonen J, Björkes P, Sandkuyl L, Perheentupa J, Peltonen L. An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21. *Nat Genet*. 1994;8:83-7.
- Akirav EM, Ruddle NH, Herold KC. The role of AIRE in human autoimmune disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:25-33.
- Peterson P, Peltonen L. Autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1 (APS1) and AIRE gene: new views on molecular basis of autoimmunity. *J Autoimmun*. 2005;25:49-55.
- Fierabracci A. Recent insights into the role and molecular mechanisms of the autoimmune regulator (AIRE) gene in autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2011;10:137-43.
- Martínez López MM, González Casado I, Álvarez Doorno R, Delgado Cerviño E, Gracia Bouthelier R. Mutación del gen AIRE en el síndrome poliglandular tipo I. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:583-7.
- Björkes P, Halonen M, Palvimo JJ, Kolmer M, Aaltonen J, Ellonen P, et al. Mutations in the AIRE gene: effects on subcellular location and transactivation function of the autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy protein. *Am J Hum Genet*. 2000;66:378-92.
- Liston A, Lesage S, Wilson J, Peltonen L, Goodnow CC. Aire regulates negative selection of organ-specific T cells. *Nat Immunol*. 2003;4:350-4.
- Gardner JM, Devoss JJ, Friedman RS, Wong DJ, Tan YX, Zhou X, et al. Deletional tolerance mediated by extrathyroidic Aire-expressing cells. *Science*. 2008;321:843-7.
- Cervato S, Mariniello B, Lazzarotto F, Morlin L, Zanchetta R, Radetti G, et al. Evaluation of the autoimmune regulator (AIRE) gene mutations in a cohort of Italian patients with autoimmune-polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy (APECED) and their relatives. *Clin Endocrinol*. 2009;70:421-8.
- Shikama N, Nusspaumer G, Holländer GA. Clearing the AIRE: on the pathophysiological basis of the autoimmune polyendocrinopathy syndrome type-1. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009;38:273-88.
- Brun JM. Juvenile autoimmune polyendocrinopathy. *Horm Res*. 1982;16:308-16.
- Perheentupa J, Miettinen A. Type 1 autoimmune polyglandular disease. *Ann Med Interne (Paris)*. 1999;150:313-25.
- López-Jornet P, García-Ballesta C, Pérez-Lajarín L. Mucocutaneous candidiasis as first manifestation of autoimmune polyglandular syndrome type I. *J Dent Child (Chic)*. 2005;72:21-4.
- Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med*. 2009;265:514-29.
- Alimohammadi M, Björklund P, Hallgren A, Pöntynen N, Szinnai G, Shikama N, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen. *N Engl J Med*. 2008;358:1018-28.
- Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2843-50.
- Winquist O, Karlsson FA, Kampe O. 21-Hydroxylase, a major autoantigen in idiopathic Addison's disease. *Lancet*. 1992;339:1559-62.
- Soderbergh A, Myhre AG, Ekwall O, Gebre-Medhin G, Hedstrand H, Landgren E, et al. Prevalence and clinical associations of 10 defined autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:557-62.
- Crespo V, Martínez S. candidiasis. En: Conejo-Mir J, Moreno JC, Camacho F, editores. *Manual de dermatología*. Madrid: Grupo Aula Médica; 2010. p. 683-96.
- Peterson P, Perheentupa J, Krhov KJE. Detection of candidal antigens in autoimmune polyglandular syndrome type I. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1996;3:290-4.
- Rautemaa R, Hietanen J, Niissalo S, Pirinen S, Perheentupa J. Oral and oesophageal squamous cell carcinoma—a complication or component of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED, APS-I). *Oral Oncol*. 2007;43:607-13.
- Collins SM, Domínguez M, Ilmarinen T, Costigan C, Irvine AD. Dermatological manifestations of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome. *Br J Dermatol*. 2006;154:1088-93.
- DePadova-Elder SM, Ditre CM, Cantor GR, Koblenzer PJ. Candidiasis endocrinopathy syndrome. *Arch Dermatol*. 1994;130:19-22.
- Rautemaa R, Richardson M, Pfaller M, Perheentupa J, Saxen H. Reduction of fluconazole susceptibility of *Candida albicans* in APECED patients due to long-term use of ketoconazole and miconazole. *Scand J Infect Dis*. 2008;40:904-7.
- Leonard MF. Chronic idiopathic hypoparathyroidism with superimposed Addison's disease in a child. *J Clin Endocrinol Metab*. 1946;6:493-5.

37. Stankler L, Bewsher PD. Chronic mucocutaneous candidiasis, endocrine deficiency and alopecia areata. *Br J Dermatol.* 1972;86:238-45.
38. García Hernández MJ, Camacho F. Atypical clinical forms of alopecia areata. En: Camacho F, Randall VA, Price VH, editores. *Hair and its disorders. Biology, pathology and management.* Londres: Martín Dunitz Ltd; 2000. p. 227-39.
39. García Hernández MJ, Camacho F. Epidemiología clínica de la alopecia areata. *Actas Dermosifiliogr.* 2002;93:223-8.
40. Hedstrand H, Ekwall O, Haavik J, Landgren E, Betterle C, Perheentupa J, et al. Identification of tyrosine hydroxylase as an autoantigen in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;267:456-61.
41. Betterle C, Mirakian R, Doniach D, Bottazzo GF, Riley W, McLaren NK. Antibodies to melanocytes in vitiligo. *Lancet.* 1984;i:159.
42. Hertz KC, Gazze LA, Kirkpatrick CH, Katz SI. Autoimmune vitiligo: detection of antibodies to melanin-producing cells. *N Engl J Med.* 1977;297:634-7.
43. Howanitz N, Nordlund JL, Lerner AB, Bystryn JC. Antibodies to melanocytes. Occurrence in patients with vitiligo and chronic mucocutaneous candidiasis. *Arch Dermatol.* 1981;117:705-8.
44. Husebye ES, Gebre-Medhin G, Tuomi T, Perheentupa J, Landin-Olsson M, Gustafsson J, et al. Autoantibodies against aromatic L-amino acid decarboxylase in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:147-50.
45. Hedstrand H, Ekwall O, Olsson MJ, Landgren E, Kemp EH, Weetman AP, et al. The transcription factors SOX9 and SOX10 are vitiligo autoantigens in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Biol Chem.* 2001;276:35390-5.
46. Percivalle S, Piccinno R, Caccialanza M, Forti S. Narrowband UVB phototherapy in vitiligo: evaluation of results in 53 patients. *G Ital Dermatol Venereol.* 2008;143:9-14.
47. Perheentupa J. APS-I/APECED: the clinical disease and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31:295-320.
48. Priolo M, Lagana C. Ectodermal dysplasias: a new clinical-genetic classification. *J Med Genet.* 2001;38:579-85.
49. Perniola R, Tamborrino G, Marsigliante S, De Rinaldis C. Assessment of enamel hypoplasia in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED). *J Oral Pathol Med.* 1998;27:278-82.
50. Lukinmaa PL, Waltimo J, Pirinen S. Microanatomy of the dental enamel in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED): report of three cases. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1996;16:174-81.
51. Merenmies L, Tarkkanen A. Chronic bilateral keratitis in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED). A long-term follow-up and visual prognosis. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78:532-5.
52. Chang B, Brosnahan D, McCreery K, Dominguez M, Costigan C. Ocular complications of autoimmune polyendocrinopathy syndrome type I. *J AAPOS.* 2006;10:515-20.
53. Ward L, Paquette J, Seidman E, Huot C, Alvarez F, Crock P, et al. Severe autoimmune polyendocrinopathy candidiasis-ectodermal dystrophy in an adolescent girl with a novel AIRE mutation: response to immunosuppressive therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:844-52.
54. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: Immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2983-92.
55. Meager A, Visalangam K, Peterson P, Möll K, Murumägi A, Krohn K, et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type I. *PLoS Med.* 2006;3:e289.
56. Meloni A, Furcas M, Cetani F, Marcocci C, Falorni A, Perniola R, et al. Autoantibodies against type I interferons as an additional diagnostic criteria for autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4389-97.
57. Oftedal BE, Wolff AS, Bratland E, Kämpe O, Perheentupa J, Myhre AG, et al. Radioimmunoassay for autoantibodies against interferon omega; its use in the diagnosis of autoimmune polyendocrine syndrome type I. *Clin Immunol.* 2008;129:163-9.
58. Bensing S, Brandt L, Tabaroy F, Sjöberg O, Nilsson B, Ekbom A, et al. Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69:697-704.
59. De Luca F, Valenzise M, Alaggio R, Arrigo T, Crisafulli G, Salzano G, et al. Sicilian family with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) and lethal lung disease in one of the affected brothers. *Eur J Pediatr.* 2008;167:1283-8.
60. Devoss JJ, Shum AK, Johannes KP, Lu W, Krawisz AK, Wang P, et al. Effector mechanisms of the autoimmune syndrome in the murine model of autoimmune polyglandular syndrome type I. *J Immunol.* 2008;181:4072-9.
61. Gavanescu I, Benoist C, Mathis D. B cells are required for Aire-deficient mice to develop multi-organ autoinflammation: A therapeutic approach for APECED patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:13009-14.