



## ***Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:***

### **Autoimmun-polyglanduläre endokrine Insuffizienz Typ 1 infolge von Mutationen im AIRE-Gen**

Die polyglandulären autoimmunen Syndrome (PAS) sind seltene, autoimmunologisch bedingte Endokrinopathien. Sie werden unterteilt in den sehr seltenen juvenilen Typ I und den relativ häufigen adulten Typ mit (PAS Typ II) oder ohne Nebennierenrinden-Versagen (PAS Typ III). Dementsprechend manifestiert sich der Typ I gewöhnlich während der Kindheit, während der Typ II zumeist während der dritten bis vierten Lebensdekade und gehäuft bei Frauen auftritt.

Der Typ I wird aufgrund des Symptomenspektrums auch als „Autoimmune Polyendokrinopathie, Candidiasis und ektodermale Dystrophie“ (APECED)-Syndrom bezeichnet. Charakteristisch ist eine persistierende Pilzinfektion in Form einer chronischen mukokutanen Candidiasis, ein erworbener Hypoparathyreoidismus und eine Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison). Bei den meisten Patienten ist die Pilzinfektion erstes Symptom, gewöhnlich gefolgt von dem Hypoparathyreoidismus. Die Diagnose wird anhand des Auftretens zweier der drei Kardinalsymptome gestellt. Seltener endokrine Begleiterkrankungen sind ein Typ 1-Diabetes, ein Hypogonadismus und eine Autoimmunthyreoiditis. Andere bei diesen Patienten auftretende, nicht-endokrine Autoimmunerkrankungen sind eine milde bis fulminant verlaufende Autoimmunhepatitis, eine Autoimmungastritis, eine perniziöse Anämie, eine Gluten-Unverträglichkeit, eine Vitiligo, eine Alopecia areata, ein Sjögren-Syndrom, ein systemischer Lupus erythematosus, eine rheumatoide Arthritis und eine Myasthenia gravis.

Die Erkrankung tritt infolge Konsanguinität regional gehäuft auf. Betroffen sind vor allem iranische Juden (1:60 – 1:9.000) sowie Finnen (1:25.000), aber auch Sarden und Italiener. In anderen Bevölkerungsgruppen ist sie dagegen sehr selten (<1:100.000/Jahr), im Gegensatz zum Typ II, für den eine Inzidenz von 1:20.000/Jahr angegeben wird.

Ursache des Typs I sind autosomal rezessiv vererbte Mutationen (insbesondere Aminosäure-Substitutionen, aber auch Spleißstellen-Mutationen, kleine Deletionen und Insertionen) des AIRE-Gens auf Chromosom 21q22.3, die zu einem Funktionsverlust des von diesem Gen kodierten, aus 545 Aminosäuren bestehenden Autoimmunregulators führen. Normalerweise wird dieses Protein nur in Epithelzellen des Immunsystems wie dem Thymus, der Milz, den Gonaden und den Lymphknoten sowie in CD14-positiven Monozyten und dendritischen Zellen synthetisiert. Es ist entscheidend für die Induktion und Aufrechterhaltung der T-Zell-Toleranz, indem es die Transkription bestimmter gewebstrestringierter Antigene hochreguliert, die im Thymus-Stroma T-Lymphozyten präsentiert werden und damit zu einer negativen Selektion organspezifischer Thymozyten führen. Durch den Funktionsverlust des AIRE-Proteins kommt es dementsprechend zu einem Verlust der zentralen immunologischen Toleranz und in der Folge zu einer autoimmunologischen Zerstörung der Zielorgane. Da es bislang keine spezifische Therapie gibt, bleibt zurzeit nur die Möglichkeit, die fehlenden Hormone zu substituieren und die Candidiasis zu behandeln.

**Material:** 0,5 - 2 ml EDTA-Blut, Mundschleimhautabstrich, DNA (normaler Postversand)

**Methode:** Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten werden die vierzehn Exons des AIRE-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert. Anschließend werden die PCR-Produkte sequenziert.

**Zeitdauer:** ca. ein bis zwei Wochen