

HLK Elina Palkén

APECED JA SEN ILMENTYMÄT SUUN ALUEELLA

Syventävien opintojen tutkielma

Kevätlukukausi 2022

Turun yliopisto

Hammaslääketieteen laitos, Lasten hammashoito ja oikomisoppi

Ohjaaja: Professori Janna Waltimo-Sirén

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

PALKÉN, ELINA: APECED ja sen ilmentymät suun alueella

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 28 s.
Lasten hammashoito
Tammikuu 2022

Tässä tutkielmassa perehdytään kirjallisuuden avulla aiheeseen APECED eli autoimmuunipolyendokrinopatia-kandidaasi-ektodermidystrofia ja sen ilmentymät suun alueella. Tutkielmassa käsitellään muun muassa itse sairautta, sen periytyvyyttä, ilmenemismuotoja ja hoitoa.

APECED on harvinainen sairaus, joka periytyy peittyvästi ja kuuluu suomalaiseen tautiperintöön. Se ilmenee yleensä jo lapsuudessa useina autoimmuunisairauksina. Sairauden ensimmäiset oireet ovat yleensä limakalvojen kandidaasit eli hiivasienitulehdukset, hypoparatyreoosi eli lisäkilpirauhasen vajaatoiminta sekä Addisonin tauti eli lisämunuaiskuoren vajaatoiminta.

APECED:ia voidaan joskus ensimmäiseksi epäillä hammaslääkärin vastaanotolla, sillä potilailla saattaa olla suussa kahta merkittävää oiretta: suun limakalvojen kandidaasi sekä hampaan kiilteen kehityshäiriöitä.

Sairaus on harvinainen, mutta sitä on tutkittu paljon Suomessa, sillä täällä on verrattain paljon tapauksia. Kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on lisätä tietoisuutta sairaudesta ja auttaa esimerkiksi lääkäreitä ja hammaslääkäreitä tunnistamaan uusia tapauksia ja seuraamaan potilaita suusyövän kehittymisen varalta.

Avainsanat: APECED, hypoplasia, kandidaasi

SISÄLLYS

1	JOHDANTO.....	1
2	APECED.....	2
	2.1 Periytyvyys ja immunologia.....	2
	2.2 Sairauden ilmentymät ja diagnoosi.....	4
	2.2.1 Kandidaasi.....	6
	2.2.2 Hypoparatyreoosi.....	6
	2.2.3 Lisämunuaiskuoren vajaatoiminta.....	7
	2.2.4 Muut ilmentymät.....	8
	2.2.5 Diagnoosi... ..	10
	2.3 Suun alueen ilmentymät.....	10
	2.3.1 Kiilteen hypoplasia.....	10
	2.3.2 Kandidaasi.....	15
	2.3.4 Levyepiteelikarsinooma.....	18
	2.4 Seuranta ja hoito.....	21
3	POHDINTA.....	23
4	LÄHTEET.....	24

JOHDANTO

Tässä tutkielmassa käsitellään harvinaista perinnöllistä sairautta, joka lyhennetään kirjaimin APECED. Lyhenne tulee sanoista autoimmuunipolyendokrinopatia-kandidaasi-ektodermidystrofia. Sairaus on nimensä mukaisesti autoimmuunisairaus, jossa esiintyy useita endokrinopatioita eli umpieritysjärjestelmän häiriöitä, kandidaasia eli hiivasienitulehdusta, sekä ektodermidystrofiaa eli pintakudosten rakennemuutoksia.

APECED tunnetaan myös nimellä APS1, eli tyypin 1 autoimmuunipolyendokrinopatia. Se on yksi neljästä APS-sairaudesta (Autoimmune Polyendocrine Syndrome) (Betterle ja Zanchetta 2003). Niille kaikille on yhteistä umpieritysjärjestelmän eli hormonitoiminnan häiriöt.

Sairaus kuuluu suomalaiseen tautiperintöön ja se diagnosoidaan yleensä jo lapsuudessa (Perheentupa 2006). Sairaus voi alkaa parilla tautikomponentilla, mutta niitä voi ilmaantua lisää potilaan vanhetessa. Suomessa oireyhtymää sairastaa lähes 100 potilasta ja muualla maailmassa noin 300 potilasta. (Norio 2014.)

Tämä tutkielma painottuu sairauden kahteen merkittävään suun alueen muutokseen, jotka ovat hammaskiilteen hypoplasia eli kehityshäiriö sekä suun limakalvojen kandidaasi.

APECED on sairaus, jota voidaan suumuutosten takia epäillä juuri hammaslääkärin vastaanotolla, ja siksi olisi hyvä lisätä tutkimusta aiheesta ja tietoisuutta varsinkin hammaslääkärien keskuudessa. Lisäksi osa potilaista voi sairastua suun levyepiteelikarsinomaan, eli sairaus vaatii seurantaa sen suhteen (Rautemaa ym. 2006).

2 APECED

2.1 Periytyvyys ja immunologia

Autoimmuunisairaudella tarkoitetaan tilaa, jossa ihmiskehon puolustusmekanismit hyökkäävät virheellisesti oman elimistön rakenteisiin ja voivat vaurioittaa kudoksia. Niiden etiologia on suurelta osin tuntematon, mutta taudin puhkeamiseen tarvitaan geneettisten ominaisuuksien lisäksi usein ulkoisia tai sisäisiä laukaisevia tekijöitä. (Heino 2001.)

Autoimmuunitaudit voidaan jakaa systeemisiin eli yleisiin sekä elinspesifisiin sairauksiin. Systeemisissä autoimmuunitaudeissa esiintyy vasta-aineita, jotka kohdistuvat esimerkiksi mitokondrioihin tai tuman elimiin. (Peterson ym. 1998). Esimerkkeinä systeemisistä autoimmuunitaudeista ovat reumasairauksiin kuuluva SLE eli systeeminen lupus erythematosus sekä limakalvojen kuivuutta aiheuttava Sjögrenin syndrooma.

Elinspesifisissä taudeissa immuunivaste kohdistuu tiettyyn elimeen, jolloin kyseisen elimen toiminta usein häiriintyy. APECED on elinspesifi sairaus, ja APECED-potilaalla voikin esiintyä lähes kaikki tunnetut elinspesifiset immuunitaudit. (Peterson ym. 1998.) Muita esimerkkejä elinspesifisistä autoimmuunitaudeista ovat haiman toimintaan kohdistuva diabetes ja kilpirauhasen toimintaan kohdistuva hypotyreoosi.

APECED periytyy autosomissa peittyvästi, jolloin tautiin sairastuu vain, jos saa tautigeenin molemmilta vanhemmilta, kun taas kantajat ovat oireettomia. APECED on monogeeninen sairaus, eli mutaatio on rajoittunut yhteen geeniin, jonka nimeksi on annettu AIRE (autoimmune regulator). Geeni sijaitsee kromosomissa 21 lokuksessa 21q22.3. (Humbert ym. 2018.) AIRE-geeni koodaa proteiinia, joka toimii transkriptiotekijänä eli se säätelee muiden geenien ilmentymistä (Heino 2001).

APECED on harvinainen sairaus. Sitä esiintyy ympäri maailmaa, mutta se on yleistynyt pienissä eristyneissä kansoissa, kuten suomalaisissa, sardinialaisissa ja Iranin juutalaisissa. Sairastumiseen johtavia mutaatioita tunnetaan yli 100 erilaista. (Humbert

ym. 2018.) Suomessa yleisin mutaatio on R257X, jossa AIRE-geenin kodoni numero 257 emäsjärjestyksellä CGA on muuttunut pistemutaatiolla C → T. Tällöin CGA muuttuu loppukodoniksi TGA liian aikaisin, jolloin tämän geenin koodaamaa proteiinia ei pystytä muodostamaan. (Nagamine ym. 1997.)

APECED-potilaiden immuunipuolustuksessa on tapahtunut kaksi merkittävää muutosta. Ensimmäinen liittyy T-solujen kehitykseen kateenkorvassa. T-solut ovat immuunipuolustuksessa tärkeitä soluja, joiden tehtävänä on tuhota taudinaiheuttajia. T-solujen kehittyessä olisi tärkeää tuhota sellaiset T-solut, jotka reagoivat elimistön omiin antigeeneihin eli markkereihin liian voimakkaasti. Näitä virheellisiä T-soluja kutsutaan autoreaktiivisiksi T-soluiksi. Normaalisti toimivassa kehossa AIRE-geenin tehtävä on tehostaa virheellisten T-solujen poistoa. APECED-potilailla tämä toiminta on häiriintynyt ja autoreaktiivisia T-soluja pääsee elimistöön, jossa ne aiheuttavat autoimmuunitauteja. (Tuovinen 2009.)

Jotta APECED aiheuttaisi klinisiä oireita, potilailla on oltava kuitenkin myös toinen immuunipuolustuksen häiriö. Myös terveillä ihmisillä pääsee autoreaktiivisia T-soluja elimistöön ja sitä varten on olemassa säätelijä-T-soluja eli Treg-soluja, jotka voivat estää autoreaktiivisten T-solujen toimintaa. APECED-potilailla myös niiden kehitys on häiriintynyt. (Tuovinen 2009.)

2.2 Sairauden ilmentymät ja diagnoosi

APECED-potilailla ilmenee lukuisia tautikomponentteja, joista kolme ovat yleisempiä kuin muut. Nämä kolme klassista komponenttia ovat krooninen limakalvojen hiivasienitulehdus, hypoparatyreoosi eli lisäkilpirauhasen vajaatoiminta sekä lisämunuaiskuoren vajaatoiminta eli Addisonin tauti. Muita ilmeneviä tautikomponentteja ovat esimerkiksi kivesten tai munasarjojen vajaatoiminta, tyypin 1 diabetes, hypotyreoosi eli kilpirauhasen vajaatoiminta, alopecia, vitiligo eli ihon pigmenttihäiriö, pernisiioosi anemia, hepatiitti, keratokonjunktiviitti eli silmän sarveis- ja sidekalvon tulehdus, kiilteen hypoplasia ja ummetus. (Jääskeläinen 2010.) Tautikomponenttien ilmentymistä ja yleisyyttä suomalaisten potilaiden keskuudessa havainnollistaa taulukko 1.

Potilailla saattaa ilmetä yhdestä kahdeksaan tautikomponenttia ja mediaaniarvo on viisi. Kliininen kuva saattaa vaihdella suuresti potilaiden välillä. Diagnoosin varmistamiseksi kliinisin perustein potilaalta on löydyttävä kaksi kolmesta yleisimmästä tautikomponentista tai yksi tautikomponentti sekä APECED:ia sairastava sisarus. Diagnoosissa voidaan käyttää apuna myös autovasta-aineiden määrittystä tai geenitestiä. Suurin osa potilaista saa diagnoosin jo lapsena, mutta iän mukana voi ilmaantua uusia tautikomponentteja. Limakalvojen hiivasienitulehdus on yleensä ensimmäisenä ilmaantuva tautikomponentti. (Bruserud ym. 2016.)

Taulukko 1. APECED-komponenttien ilmaantumisjärjestys ja yleisyys 40 ikävuoteen mennessä suomalaisilla potilailla (Jääskeläinen 2010).

Tautikomponentti	Ensimmäinen ilmentymä (%)	Ilmentymä 40 ikävuoteen mennessä (%)
Kandidaasi	60	100
Hypoparatyreoosi	32	87
Keratokonjunktiviitti	9	22
Lisämunuaiskuoren vajaatoiminta	5	81
Krooninen ripuli	5	22
Periodikuume ja ihottuma	4	15
Vaikea ummetus	4	26
Alopecia	3	39
Hepatiitti	1	22
Pernisioosi anemia	1	28
Vitiligo	1	31
Tyypin 1 diabetes	-	23
Hypotyreoosi	-	21
Munasarjojen vajaatoiminta	-	69 (naisista)
Kivesten vajaatoiminta	-	28 (miehistä)
Asplenismi (pernan toiminnan puute)	-	19
Hypermineralokortikoidismi	-	15
Silmien kuivuminen	-	11
Suun limakalvon levyepiteelikarsinoma	-	10

2.2.1 Kandidaasi

Kandidaasilla tarkoitetaan hiivasienen aiheuttamaa infektiota limakalvoilla tai iholla. On normaalia, että hiivasientä esiintyy myös terveellä henkilöllä, mutta jos se pääsee lisääntymään esimerkiksi heikentyneen puolustuskyvyn tai mikrobilääkekuurin vuoksi, se usein aiheuttaa sienitulehduksen. (Heikkinen 2019.)

Kandidaasin ilmentyminen APECED-potilailla vaihtelee jonkin verran mutaation mukaan. Suomessa yleisessä R257X-mutaatiossa kandidaasi on todella yleinen ja kaikki APECED-potilaat sairastuvat siihen jossain vaiheessa. Toisaalta taas esimerkiksi Iranin APECED-potilaista, joilla on Y85C-mutaatio, kandidaasia esiintyy vain alle 20 %:lla. (Humbert ym. 2018.) Kandidaasia ilmenee niillä APECED-potilailla, joilla esiintyy vasta-aineita IL-22 ja IL-17F vastaan (Kisand ym. 2011).

Kandidaasin yleisin aiheuttaja on *Candida albicans* -niminen hiiva. Sienitulehdus ilmenee APECED-potilailla joko jaksoittaisena tai kroonisena. (Humbert ym. 2018.) Oireita ilmenee esimerkiksi suun limakalvoilla, ruokatorvessa, kynsissä, suolistossa, peräaukon seudulla tai naisilla emättimen alueella (Jääskeläinen 2010). Hoitona käytetään usein paikallisia tai systeemisiä sienilääkkeitä. (Humbert ym. 2018.)

Suun alueella sienitulehdus voi ilmetä suun ja nielun limakalvojen punoittamisena, kirvelynä ja arkuutena. Myös vaaleita peitteitä, laikkuja ja haavaumia voi esiintyä ja angulaarikeiliitti eli suupielten tulehdus on myöskin yleinen. (Heikkinen 2019.) Ruokatorvessa kandidaasi oireilee usein kipuna rintalastan takana ja voi aiheuttaa ahtaumia ruokatorveen (Jääskeläinen 2010).

2.2.2 Hypoparatyreoosi

Hypoparatyreoosilla tarkoitetaan kaulalla sijaitsevien lisäkilpirauhasten vajaatoimintaa. Lisäkilpirauhasten tehtävänä on erittää parathormonia, jonka tehtävä on kilpirauhasen erittämän kalsitoniinin kanssa säädellä veren kalsiumpitoisuutta. Jos veren kalsiumpitoisuus pääsee laskemaan, parathormonin erityks lisääntyy ja osteoklastien

toiminta aktivoituu, jolloin luustosta vapautuu kalsiumia verenkiertoon. Tällöin myös kalsiumin takaisinotto munuaistubuluksista lisääntyy. (Huupponen ja Savontaus 2018.)

Hypoparatyreoosi on APECED-potilaiden toiseksi yleisin sairauden ilmentymä ja yleisin endokriininen tautikomponentti. Se aiheuttaa veren matalaa kalsiumpitoisuutta ja korkeaa fosfaattipitoisuutta. (Jääskeläinen 2010.) Veren matala kalsiumpitoisuus oireilee puutumisenä ja nipistelynä esimerkiksi suun ympärillä tai sormenpäissä. Pahemmassa tapauksessa voi ilmaantua myös lihaskrampeja tai kouristuksia. (Bello ja Garla 2021.)

Hypokalsemian voi testata Chvostekin kokeella, jossa potilaan kasvoja napautetaan leukanivelen alapuolelta ja ylähuulen tai koko kasvojen nykäys on positiivinen vaste. Hypoparatyreoosin voi diagnosoida myös laboratoriotutkimuksissa matalan kalsium- tai parathormonipitoisuuden avulla. Hypoparatyreoosia hoidetaan kalsiumin korvausvalmisteilla ja sairaus vaatii seuranta. (Jääskeläinen 2010.)

2.2.3 Lisämunuaiskuoren vajaatoiminta

Lisämunuaisia on kaksi ja ne sijaitsevat munuaisten yläpuolella ja jakautuvat ydinosaan ja kuorikerrokseen. Ytimen tehtävä on tuottaa adrenaliinia ja noradrenaliinia ja kuorikerroksen tehtävänä on tuottaa kortisolia, aldosteronia ja androgeenejä kuten testosteronia. Lisämunuaiskuoren vajaatoiminnassa eli Addisonin taudissa on kyse lisämunuaiskuoren palautumattomasta tuhoutumisesta, joka johtaa kortisolin, aldosteronin ja androgeenien puutteeseen. (Koski 2010, Mustajoki 2021.)

Addisonin tauti on harvinainen, mutta APECED-potilailla yksi yleisimmistä tautikomponenteista. Addisonin tauti ilmaantuu APECED-potilailla yleensä 5–15-ikävuoden välillä (Bello ja Garla 2021). Addisonin tautiin sairastuneiden APECED-potilaiden kehoissa on alkanut muodostua lisämunuaisvasta-aineita, ja oireet Addisonin taudista ilmaantuvat yleensä kuukausien tai vuosien viiveellä vasta-aineisiin nähden (Jääskeläinen 2010).

Kortisoli on glukokortikoideihin kuuluva stressihormoni, jonka puute aiheuttaa potilaille voimattomuutta, laihtumista, väsymystä, lihasheikkoutta, pahoinvointia ja vatsakipua. Mineralokortikoidien eli aldosteronin puute taas aiheuttaa kuivumista eli dehydraatiota, matalaa verenpainetta ja suolan nälkää. Naisilla lisämunuaiskuoren tuottamien androgeenien vaje voi aiheuttaa kainaloiden ja häpykarvojen puutetta. (Koski 2010.) Addisonin taudin oireena voi myös olla ihon pigmentoituminen ja se johtuu adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) kiihtyneestä tuotannosta aivolisäkkeen yrittäessä kiihdyttää puuttuvien hormonien tuotantoa (Jääskeläinen 2010).

Lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa epäillään usein oireiden ja kliinisten löydösten perusteella. Lisäksi laboratoriokokeissa voidaan todeta alentunut kortisolipitoisuus sekä suurentunut ACTH-pitoisuus. Hoidoksi potilaille tulee hormonikorvaushoito eli päivittäiset hydrokortisonitabletit sekä aldosteronin korvaava fludrokortisoni. Hydrokortisonin saantia pitää lisätä kehoa stressaavissa tilanteissa kuten kuumeessa tai raskaana ollessa. (Koski 2010, Mustajoki 2021.) Jos korvaushoidossa oleva potilas kokee hammastoimenpiteen stressaavaksi, hän voi itse lisätä lääkemannosta ennaltaehkäisevästi (Koski 2018).

2.2.4 Muut ilmentymät

Hypogonadismilla tarkoitetaan kivesten tai munasarjojen vajaatoimintaa. Suomalaisista APECED-potilaista hypogonadismia ilmenee aikuisiässä noin kahdella kolmasosalla naisista ja yhdellä kolmasosalla miehistä (Jääskeläinen 2010). Miehillä primaarinen eli kivesperäinen hypogonadismi aiheuttaa matalaa testosteronipitoisuutta ja toisaalta korkeaa LH-pitoisuutta, kun aivolisäke yrittää kompensoida testosteronin puutetta. Matala testosteronipitoisuus aiheuttaa mm. uupuneisuutta, lihaskatoa sekä gynekomastiaa eli rintojen liikakasvua. Naisilla hypogonadismi ilmenee mm. kuukautisten viivästymisenä ja pienirintaisuutena. Hypogonadismia hoidetaan hormonikorvaushoidoilla. (Välimäki 2010, Bello ja Garla 2021.)

Osa APECED-potilaista sairastuu tyypin 1 diabetekseen. Se ei useinkaan ilmene heti lapsuudessa, vaan sairastumishuippu on 30–50-vuotiailla. Monilla APECED-potilailla esiintyy vasta-aineita haiman saarekesoluja kohtaan, mutta vain noin puolet näistä potilaista sairastuvat diabetekseen. (Jääskeläinen 2010, Bello ja Garla 2021.)

Hypotyreoosilla tarkoitetaan kaulalla sijaitsevan kilpirauhasen vajaatoimintaa, ja siihen sairastuu noin viidennes APECED-potilaista. Hypotyreoosissa muodostuu pikkuhiljaa tyroksiinin puute ja se ilmenee väsymyksenä, paleluna, hidastuneena aineenvaihduntana sekä turvotuksena. Sitä hoidetaan päivittäisellä tyroksiinitabletilla. (Mustajoki 2020.)

Hepatiitti eli maksatulehdus ilmenee myöskin joka viidennellä APECED-potilaalla. Sen vaikeusaste vaihtelee suuresti, ja pahimmillaan voi tulla äkillinen ja nekrotisoiva maksatulehdus. (Jääskeläinen 2010.) Maksatulehdus voidaan todeta verinäytteestä saatavilla maksa-arvoilla kuten ALAT eli alaniiniaminotransferaasi, joka mittaa maksasolujen vauriota ja nousee maksatulehduksessa. (Eskelinen 2016.) Hepatiitin hoidossa käytetään mm. immunosuppressiivista lääkitystä (Bello ja Garla 2021).

Pernan tuhoutuminen eli asplenia tapahtuu myöskin noin joka viidennelle APECED-potilaalle. Se ei ole hengenvaarallista, mutta potilas on hyvä rokottaa mm. pneumokokin ja meningokokin varalta, sillä infektioherkyys suurenee. (Jääskeläinen 2010.)

Keratokonjunktiviitti on silmien sarveis- ja sidekalvojen tulehdus, joka kehittyy noin joka viidennelle APECED-potilaalle. Se kehittyy useimmiten jo ennen aikuisikää. Oireita ovat mm. valonarkuus, lisääntynyt kyynelnesteen erityys ja hiekantunne silmissä. Pahimmillaan tauti voi johtaa sokeutumiseen. Hoito voi olla paikallista tai immunosuppressiivista systeemilääkitystä. (Jääskeläinen 2010.)

Alopeciassa karvoja menetetään esimerkiksi pään alueelta tai koko kehosta. Karvojen menetys voi olla läiskittäistä tai kokonaisvaltaista ja se johtuu hiusfollikkeiden

tuhoutumisesta. Alopecian vaikeusaste korreloi anti-tyrosiinihydroksylaasi vasta-aineiden tason kanssa. (Bello ja Garla 2021.)

APECED-potilailla voi esiintyä myös munuaisten vajaatoimintaa. Syitä tähän voivat olla esimerkiksi tubulointerstitiaalinen nefriitti (TIN) eli munuaisputkien tulehdus, nefrokalsinoosi eli kalsiumsuolojen saostuminen munuaiskudokseen ja nefrolitiaasi eli munuaisallaskivet. APECED-potilailla voidaan loppuvaiheen munuaistaudeissa käyttää hoitona munuaissiirtoa, mutta siirto vaatii hyvää jälkiseurantaa, sillä riskit komplikaatioihin ovat suuret. (Laakso ym. 2021).

2.2.5 Diagnoosi

APECED:in diagnostisia piirteitä on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2. APS:n diagnostiset piirteet (Bello ja Garla 2021).

Varma diagnoosi:
1. Kaksi kolmesta klassisen triadin tautikomponentista (kandidaasi, hypoparatyreoosi, Addisonin tauti).
2. Yksi klassisen triadin tautikomponentti sekä APECED:ia sairastava sisarus.
3. Todettu tautia aiheuttava mutaatio AIRE-geenissä.
Todennäköinen diagnoosi:
1. Yksi klassisen triadin tautikomponentti sekä joku muista ilmentymistä eli esimerkiksi hepatiitti, vitiligo, alopecia, kiilteen hypoplasia tai keratokonjunktiviitti.
2. Yksi klassisen triadin tautikomponentti sekä anti-interferonivasta-aineita.
3. Yksi klassisen triadin tautikomponentti ja vasta-aineita kuten NALP5 (hypoparatyreoosi), AADC, TPH (hepatiitti) tai TH (alopecia).

2.3 Suun alueen ilmentymät

2.3.1 Kiilteen hypoplasia

Hampaat kehittyvät niin, että ensin kehittyy kruunuosa ja sitten juuri. Hampaan kruunun peittävää kiillettä muodostavat ameloblasti -nimiset solut, jotka kuolevat apoptoottisesti kiilteen muodostuttua, jolloin kiillettä ei voi muodostua lisää. Kiilteen muodostuksessa on kaksi vaihetta: muodostuminen ja kypsyminen. (Lacruz ym. 2017).

Hammasaiheen kehitys alkaa neljännellä raskausviikolla. Maitohampaiden kiille alkaa muodostua ja mineralisoitua 14. raskausviikolla. Lapsen syntyessä maitohampaiden kruunut ovat kokonaan mineralisoituneet, lukuun ottamatta toisia maitomolaareja, joissa mineralisaatio etenee vielä syntymän jälkeen. Ensimmäiset hampaat, lähes poikkeuksetta keskimmäiset alainkisiivit, puhkeavat yleensä noin 3–12 kuukauden iässä. (Alapulli 2016, Honkala 2019).

Varhaisimmin kehittyvien pysyvien hampaiden kiille alkaa kehittyä syntymän aikoihin. Ensimmäisenä kehittyvät pysyvät hampaat ovat inkisiivit ja ensimmäiset pysyvät molaarit. Viimeisenä kehittyvät hampaat ovat viisaudenhampaat, jotka puhkeavat suuhun yleensä noin 20 vuoden iässä. (Ash ja Nelson 2003).

Hammaskiilteen matriksin eli solujen välisen massan erityksen häiriö aiheuttaa kvantitatiivisen muutoksen kiilteessä eli hypoplasian. Kiille voi olla kauttaaltaan ohutta tai siinä voidaan nähdä eri syvyisiä ja laajuisia kuoppia tai uria. APECED:ille on tyypillistä, että kiillehypoplasiat noudattavat distribuutioltaan kiilteen muodostumisen aikataulua. (Pavlic ja Waltimo-Sirén 2009)

Hammaskiilteen hypoplasiaa eli kehityshäiriötä on raportoitu jopa kolmella neljästä suomalaisesta APECED-potilaasta (Husebye ym. 2009). Havaintoja on tehty lähinnä pysyvien hampaiden kiilteen poikkeavuudesta, mutta hypoplasiaa voi esiintyä harvinaisena myös maitohampaissa (Pavlic ja Waltimo-Sirén 2009). Lievimmissä tapauksissa hampaissa on havaittavissa esimerkiksi vaakasuuntaisia uria tai kuoppia

niin, että välissä on myös tervettä ja vahvaa kiillettä. Vakavammissa tapauksissa kaikki kiille on vaurioitunutta. (Husebye ym. 2009.) Kiilteen hypoplasiaa kliinisesti ja radiologisesti voi tarkastella kuvissa 1–3.



Kuva 1. APECED. Kiilteen hypoplasiaa, vaakasuuntaisia uria

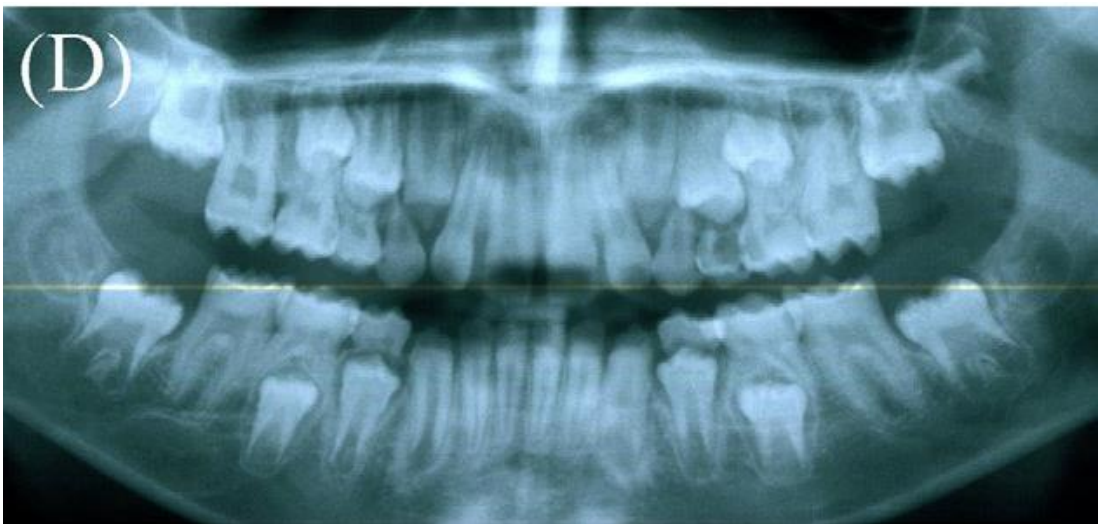
Kuva artikkelista: Bruserud Ø, Oftedal BE, Landegren N, Erichsen MM, Bratland E, Lima K, Jørgensen AP, Myhre AG, Svartberg J, Fougner KJ, Bakke Å, Nedrebø BG, Mella B, Breivik L, Viken MK, Knappskog PM, Marthinussen MC, Løvås K, Kämpe O, Wolff AB, Husebye ES. A Longitudinal Follow-up of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Aug;101(8):2975-83.

Suurimmalla osalla potilaista kaikki pysyvät hampaat ovat vaurioituneet, mutta on myös potilaita, joilla vauriot kohdistuvat vain premolaareihin ja toisiin molaareihin. Hypoplastinen kiille on heikkoa ja altista kariekselle sekä joiltain kohdin hammasta dentiini voi olla paljastunut. Tämän vuoksi hamapistoa on usein korjattava laajasti. Jos hampaistoa ei korjata ja se pääsee reikiintymään ja kulumaan, voi seurata purennan muuttumista ja leukanivelvaivoja, jolloin hoito monimutkaistuu. (Husebye ym. 2009.)



Kuva 2. APECED. Vakavampaa kiilteen hypoplasiaa

Kuva artikkelista: 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.



Kuva 3. Kahdeksanvuotiaan APECED-potilaan PTG-kuvassa näkyy pysyvien ensimmäisten molaarien ohut kiille ja terävät kuspit

Kuva artikkelista: Pavlic A, Waltimo-Sirén J. Clinical and microstructural aberrations of enamel of deciduous and permanent teeth in patients with autoimmune polyendocrinopathy–candidiasis–ectodermal dystrophy. *Archives of Oral Biology* 2009, 54: 658-665.

Erotusdiagnostisesti on syytä olla tarkkana, sillä kiilteen kehityshäiriöt ovat hyvin yleisiä ja niitä esiintyy 20–80 %:lla maailman ihmisistä (Lacruz ym. 2017).

Kehityshäiriöiden syyt voivat olla ympäristöstä johtuvia, geneettisiä tai tuntemattomia. Yleisimpiä syitä ovat esimerkiksi liiallinen fluorin saanti, keliakia, riisitauti, kilpirauhasen ja lisäkilpirauhasen toimintahäiriöt, syöpähoidot tai jotkin lääkkeaineet. (Helenius-Hietala 2019.)

On myös löytynyt viitteitä, että esimerkiksi lapsena sairastetut infektiot ja niiden hoitoon käytetyt antibiootit voivat vaikuttaa haitallisesti kiilteen kehitykseen. Aiheesta tarvitaan kuitenkin vielä lisää tutkimuksia. (Wuollet 2020.)

Molaari-inkisiivi hypomineralisaatio eli MIH on hampaan kiilteessä ilmenevä häiriö. Sitä esiintyy pysyvissä ensimmäisissä molaareissa ja usein myös etuhampaissa. Se on yleinen häiriö lapsilla ja Suomessa esiintyvyys vaihtelee paikkakunnan mukaan noin 8–25 %. Kiilteen kehityshäiriö voi ilmetä pieninä tai suurina värimuutoksina ja voi johtaa hampaan lohkeiluun. MIH:n voi erottaa APECED:sta siten, että MIH:ssä myöhemmin puhkeavien hampaiden kiille on normaalia. MIH:n aiheuttama häiriö kiilteessä on luonteeltaan kvalitatiivista, eli kiilteen laatu on heikentynyt, vaikka kiilteen paksuus on lähtökohtaisesti normaali. APECED:ssa hypoplasia on luonteeltaan kvantitatiivista, eli kiillettä saattaa puuttua. (Giuca ym. 2020, Wuollet 2020.)

Amelogenesis imperfectalla (AI) tarkoitetaan joukkoa geneettisiä kiilteen kehityshäiriöitä. Se todetaan usein kliinisesti yleensä kaikissa hampaissa esimerkiksi värimuutoksina, pinnan epätasaisuutena, herkkyytenä tai haurautena. APECED-potilaan ja Amelogenesis imperfectan erottaminen toisistaan hampaiston perusteella voi olla haastavaa, sillä molempiin liittyy kiilteen hypoplasiaa, mutta APECED:iin liittyy myös vahvasti morfologiset muutokset hampaissa. (Crawford ym. 2007, Alaluusua ym. 2017.)

APECED:ssa kehityshäiriöt voivat ilmetä esimerkiksi horisontaalisina vyöhykkeinä ja kiilleprismat voivat pyyhkäisyelektronimikroskoopilla (SEM) tutkittaessa olla joko hädintuskin erotettavissa tai korostuneet. Vauriot APECED-potilaiden hampaissa viittaavat

hetkellisiin häiriöihin hampaiden kehityksessä. Al:ssa taas esiintyy vain paikallisia hypoplastisia kohtia, joiden distribuutio ei noudata hampaiden kehityksen aikataulua. (Lukinmaa ym. 1996)

2.3.2 Kandidaasi

Suun sieni-infektio on suomalaisilla APECED-potilailla hyvin yleinen vaiva. Se on usein ensimmäisenä ilmaantuva tautikomponentti ja se diagnosoidaan usein alle 5-vuotiaalta. Se voi olla jaksoittaista tai kroonista ja vaikeusaste vaihtelee potilaskohtaisesti. (Humbert ym. 2018.)

Hiivainfektion oireita suussa ovat limakalvojen kipu, polttelu, arkuus ja punoittaminen. Suun limakalvoilla ja kielessä voi esiintyä haavaumia, vaaleita tai punaisia laikkuja tai vaaleita peitteitä. Myös suupielet voivat olla haavautuneet. (Heikkinen 2019.) Suun kandidaasin kliinistä näkymää on havainnollistettu kuvissa 4–5.



Kuva 4. Suun sieni-infektion aiheuttama limakalvomuutos suulaessa

Kuva artikkelista: Suun sieni-infektio, Suomen

Hammaslääkäriliitto. Saatavilla osoitteesta

www.hammaslaakariliitto.fi.



Kuva 5. Krooninen hyperplastinen kandidaasi, leukoplakia suupielessä

Kuva artikkelista: Salo T. Suun kandidaasi, 4.5.2021, Patologia, Duodecim, www.oppiportti.fi.

Suun sieni-infektio muistuttaa paljon myös muita suussa esiintyviä sairauksia kuten punajäkälää eli lichen planusta tai usein harmitonta karttakieltä. Myös tupakoitsijalla esiintyvät suulaen muutokset voivat aiheuttaa erotusdiagnostisia ongelmia. Tämän vuoksi suun sieni-infektiota ei voi diagnosoida vain kliinisesti, vaan diagnoosi varmistetaan sieniviljelyllä. (Ventä ym. 2001.)

Sieni-infektio hoidetaan ensisijaisesti paikallisella sienilääkkeellä ja vaikeissa tapauksissa systeemisellä sienilääkkeellä. Sieni-infektio voi olla erityisen vaarallinen potilaille, joilla on heikentynyt immuunipuolustus eli esimerkiksi syöpäpotilailla tai vaikeaa diabetesta sairastavilla. (Heikkinen 2019.) Tällöin on suuri vaara, että sieni-infektiosta tulee systeeminen ja tämä on henkeä uhkaava tila (Humbert ym. 2018).

Sieni-infektioille altistavat myös monet elämäntavat sekä huono omahoito, joten sieni-infektion hoidossa voi tehdä muutoksia myös näiden osalta (Heikkinen 2019). Suun sieni-infektioille altistavia tekijöitä on esitelty taulukossa 3.

Taulukko 3. Suun sienitulehduksille altistavia tekijöitä (Heikkinen 2019).

Mikrobilääkitys
Huono suuhygienia
Suun kuivuus
Huonosti suuhun sopivat proteesit
Diabetes (huonossa tasapainossa)
Immunosuppressiivinen lääkitys, kuten kortisonilääkitys
Tupakointi
Runsas ja toistuva sokereita ja hiilihydraatteja sisältävien tuotteiden nauttiminen
Aliravitsemus
Puutostilat (esim. raudan puutos)
Hormonaaliset muutokset
Runsas alkoholin käyttö
Refluksi
Vierasesineet, kuten oikomiskojeet ja parentakiskot
Heikentynyt systeeminen immuunipuolustus
Ikääntyminen

2.3.3 Levyepiteelikarsinooma

APECED-potilailla on kroonisen kandidaasin vuoksi suurentunut riski sairastua suun tai ruokatorven levyepiteelikarsinoomaan. Tavallisesti suusyöpään sairastuvien keski-ikä on yli 62 vuotta, mutta Rautemaan ym. tutkimuksessa (2007) suomalaisista 92 APECED-potilaasta kuusi oli sairastunut suun tai ruokatorven levyepiteelikarsinoomaan ja heidän keski-ikänsä sairastumishetkellä oli 37 vuotta. (Rautemaa ym. 2007, Humbert ym. 2018.)

Kandidaasin lisäksi merkittäviä riskitekijöitä suusyövän kehittymisessä ovat tupakointi ja säännöllinen alkoholin käyttö. Kuudesta suomalaisesta suusyöpään sairastuneesta APECED-potilaasta neljä oli tupakoinut säännöllisesti jo vuosia ja yksi oli munuaissiirron vuoksi immunosuppressiivisella lääkityksellä, jolloin riskit olivat entistä suuremmat. (Rautemaa ym. 2007, Humbert ym. 2018.)

Suusyöpä on usein vähäoireinen, mutta nopeasti etenevä. Se havaitaan usein hammaslääkärin vastaanotolla kliinisen epäilyn perusteella (kuvat 6-9). Usein potilaalla saattaa olla limakalvolla haavauma, vaalea tai punainen muutos tai kohouma. Jos muutos ei parane 2–3 viikossa, siitä on otettava koepala. Jos koepala osoittautuu syöväksi, on tärkeää tehdä levinneisyystutkimukset kliinisesti, tähytäten tai kuvantamalla. Suusyöpä hoidetaan useimmiten leikkauksella tai leikkauksella sekä sädehoidolla. (Suusyöpä, Käypä hoito -suositus.)

Syöpäpotilaan hampaisto tutkitaan ja hoidetaan kuntoon ennen syöpähoitojen alkua. Hoitolinjana on usein infektio- ja kariessaneeraus ja huonoennusteisten hampaiden poisto. Sädehoito aiheuttaa suussa lukuisia haittavaikutuksia ja potilaan onkin hyvä käydä hoitojen jälkeen kerran vuodessa hammastarkastuksessa. (Suusyöpä, Käypä hoito -suositus.)



Kuva 6. Suusyöpä liikkuvan kielen takaosassa

Kuva artikkelista: Suusyöpä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Hammaslääkäriseura Apollonian asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2019. Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi



Kuva 7. Suusyöpä, joka ilmenee haavaumana kielen alapinnalla

Kuva artikkelista: Suusyöpä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Hammaslääkäriseura Apollonian asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2019. Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi



Kuva 8. Punavalkea limakalvomuutos (erythroleukoplakia), jossa oli histologisesti levyepiteelikarsinooma

Kuva artikkelista: Suusyöpä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Hammaslääkäriseura Apollonian asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2019. Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi



Kuva 9. Laaja karsinooma alaleuan ikenellä

Kuva artikkelista: Suusyöpä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Hammaslääkäriseura Apollonian asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2019. Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

2.3 Seuranta ja hoito

APECED-potilaat tarvitsevat endokrinologin sekä myös muiden erikoisalojen lääkäreiden hoitoa. Tauti on monimuotoinen ja vaikea, ja potilaat tarvitsevat yksilöllistä hoitoa omien tautikomponenttiansa mukaan: sienilääkettä hiivasienitulehdukseen, hormonikorvaushoitoja esimerkiksi hypoparatyreoosiin ja Addisonin tautiin, sekä usein myös esimerkiksi silmälääkärin apua. APECED-potilaan hoito on usein vaikeaa, sillä useamman päällekkäisen autoimmuunitaudin hoidot voivat vaikuttaa myös toisiinsa. (Jääskeläinen 2010, Husebye ym. 2018.)

Potilaiden seuranta on erityisen tärkeää, sillä potilaiden laboratorioarvoja pitää kontrolloida lääkitysten sopivuuden varmistamiseksi ja potilaita on seurattava uusien tautikomponenttien kehittymisen varalta. Uusia tautikomponentteja voidaan etsiä esimerkiksi vasta-ainetutkimusten avulla. APECED-potilaiden tulisi käydä kontrollissa ainakin kaksi kertaa vuodessa. Myös potilaiden sisaruksia usein seurataan, vaikka heillä ei olisi oireita. (Jääskeläinen 2010, Husebye ym. 2018.)

APECED:in sairastaminen voi olla potilaille ja heidän perheilleen erityisen rankkaa juuri monien päällekkäisten tautikomponenttien vuoksi. Myös kosmeettiset haitat kuten iho-, kynsi-, silmäongelmat ja mahdollinen hiustenlähtö voivat olla potilaille henkisesti raskaita. (Norio 2014.) Nicolas Klugerin väitöskirjaa (2015) varten tehdyissä kyselytutkimuksissa todettiin APECED-potilaiden elämänlaadun olevan alentunut. Keskeisimpiä tekijöitä olivat yleisen terveydentilan heikentyminen, henkinen huonovointisuus ja energian tai elinvoiman puute.

Vertaistuki on äärimmäisen tärkeää harvinaisia sairauksia sairastaville ja heidän omaisilleen. APECED-potilaat voivat saada vertaistukea Invalidiliiton alaisen Apeced ja Addison ry:n kautta. Yhdistys on perustettu vuonna 1995 ja toiminta perustuu vapaaehtoisuuteen. Yhdistys järjestää jäsenille vuosittain kaksi kokousta, joissa on asiantuntijoita luennoimassa, mutta myös rentouttavaa ohjelmaa. (Nurmela ja Tanskanen 2010.)

Hyvällä hoidolla potilas voi saavuttaa normaalin eliniän, mutta suomalaisen tutkimuksen mukaan (Borchers ym. 2020) APECED-potilailla on merkittävästi kohonnut riski ennenaikaiseen kuolemaan. Kuolemaan johtavia syitä ovat yleensä syövät kuten suun levyepiteelikarsinooma, suoliston adenokarsinooma tai ruokatorven adenokarsinooma (Garelli ym. 2021).

Potilaat tarvitsevat tihentynyttä seurantaamme hammashoidossa ja sopiva hoitoväli on noin 3–4 kuukautta. Tällöin voidaan limakalvojen huolellisen tutkimisen lisäksi myös ennaltaehkäistä hampaiden reikiintymistä ja eroosiota esimerkiksi fluorilakkauksilla. (Brenchley ym. 2021.)

3 POHDINTA

APECED on harvinainen, mutta Suomessa yleistynyt sairaus, joka todetaan usein varhaislapsuudessa. Ensimmäinen ilmentymä on yleensä suun limakalvojen kandidaasi. Tästä syystä hammaslääkärien on hyvä tietää sairaus ja sen ilmentymät ja osata epäillä sitä tarpeen tullen.

Erotusdiagnostisesti on syytä olla tarkkana, sillä sekä kiilteen hypoplasiaan, että suumuutoksiin on myös lukuisia muita selityksiä kuin APECED. Kiilteen kehityshäiriötä esiintyy suunnilleen joka viidennellä lapsella ja APECED:ia sairastaa Suomessa noin sata henkilöä, joten vain pieni osa potilaiden kiilteen hypoplasioista on APECED:in aiheuttamia. Myös suun hiivasieni-infektioon vaaditaan sieniviljely erottamaan se muista suun ongelmista.

Jos hammaslääkärin vastaanotolle saapuu potilas, jolla on kiilteen kehityshäiriötä, limakalvo-ongelmia tai näitä yhdessä, on tärkeää tehdä huolellinen anamneesi, löytää oikeat diagnoosit ja pitää mielessä APECED:in mahdollisuus.

Jos epäily APECED:ista syntyy, potilas ohjataan iästä riippuen joko lastenlääkärin tai endokrinologin lisätutkimuksiin erikoissairaanhoidon. Toinen mahdollisuus on tehdä lähete kliinisen geneetikon tutkimuksiin. Potilaan oman anamneesin lisäksi selvitetään sukuanamneesi, joka voi olla avainasemassa jatkotutkimusten oikeassa kohdentamisessa.

LÄHTEET

Alaluusua S, Nieminen P, Alapulli H, Kuittinen T, Waltimo-Sirén J. Tunnistatko amelogenesis imperfectan? 16.6.2017 Suomen hammaslääkärilehti.

www.hammaslaakarilehti.fi Luettu 18.8.2021

Alapulli H. Hampaiden kehitys, 19.4.2016, Lastentaudit, Duodecim, www.oppiportti.fi
Luettu 5.12.2021

Ash MM, Nelson SJ. Wheeler's dental anatomy, physiology, and occlusion. 2003
Philadelphia W. B. Saunders pp. 32, 45, 53

Bello MO, Garla VV. Polyglandular Autoimmune Syndrome Type I. 2021 Jan 26. In:
StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan

Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). Acta
Biomed. 2003 Apr;74(1):9-33.

Borchers J, Pukkala E, Mäkitie O, Laakso S. Patients With APECED Have Increased Early
Mortality Due to Endocrine Causes, Malignancies and infections. J Clin Endocrinol
Metab. 2020 Jun 1;105(6):e2207–13.

Brenchley L, Ferré EMN, Schmitt MM, Gardner PJ, Lionakis MS and Moutsopoulos NM
(2021) Case Report: Dental Findings Can Aid in Early Diagnosis of APECED
Syndrome. *Front. Dent. Med.* 2:670624. doi: 10.3389/fdmed.2021.670624

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.

Crawford PJ, Aldred M, Bloch-Zupan A. Amelogenesis imperfecta. Orphanet J Rare Dis. 2007 Apr 4;2:17.

Eskelinen S. Maksa-arvot (maksakokeet), Laboratoriotutkimusten tulkinta, 1.7.2016, www.terveyskirjasto.fi Luettu 23.6.2021

Garelli S, Dalla Costa M, Sabbadin C, Barollo S, Rubin B, Scarpa R, Masiero S, Fierabracci A, Bizzarri C, Crinò A, Cappa M, Valenzise M, Meloni A, De Bellis AM, Giordano C, Presotto F, Perniola R, Capalbo D, Salerno MC, Stigliano A, Radetti G, Camozzi V, Greggio NA, Bogazzi F, Chiodini I, Pagotto U, Black SK, Chen S, Rees Smith B, Furmaniak J, Weber G, Pigliaru F, De Sanctis L, Scaroni C, Betterle C. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an Italian survey on 158 patients. J Endocrinol Invest. 2021 Nov;44(11):2493-2510.

Giuca MR, Lardani L, Pasini M, Beretta M, Gallusi G, Campanella V. State-of-the-art on MIH. Part. 1 Definition and aepidemiology. Eur J Paediatr Dent. 2020 Mar;21(1):80-82.

Heino M. Identification of the Autoimmune Regulator Gene, its mutation pattern in APECED patients and Localisation of the Gene Expression. Väitöskirja. Tampereen Yliopisto 2001.

Heikkinen A M. Suun sienitulehdukset. 19.12.2019, Terve suu, Duodecim, www.terveyskirjasto.fi Luettu 11.6.2021

Helenius-Hietala J. Hampaiston kehityshäiriöt, 19.2.2019. Duodecim Terveyskirjasto. www.terveyskirjasto.fi Luettu 18.8.2021

Honkala S. Hampaiden rakenne ja kehittyminen, 19.12.2019. Duodecim Terveyskirjasto. www.terveyskirjasto.fi Luettu 7.11.2021

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.

Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. J Intern Med. 2009 May;265(5):514-29.

Huupponen R, Savontaus E. Parathormoni. 3.12.2018, Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia, Duodecim, www.oppiporrtti.fi Luettu 14.6.2021

Jääskeläinen J. APS 1, APECED, 1.4.2010. Endokrinologia. Oppiporrtti. www.oppiporrtti.fi Luettu 11.6.2021

Kisand K, Lilic D, Casanova JL, Peterson P, Meager A, Willcox N. Mucocutaneous candidiasis and autoimmunity against cytokines in APECED and thymoma patients: clinical and pathogenetic implications. Eur J Immunol. 2011 Jun;41(6):1517-27.

Kluger N. New insights in Autoimmune Polyendocrine Syndromes 1 and 2. Väitöskirja. Helsingin yliopisto 2015.

Koski A-M. Kuorikerroksen primaarinen vajaatoiminta eli Addisonin tauti, Endokrinologia, 1.4.2010, www.oppiporrtti.fi Luettu 16.6.2021

Koski A-M. Addisonin tauti ja muut hypokortisolismia aiheuttavat tilat. Lääkärin käsikirja. 21.8.2018. Duodecim Terveysporrtti. www.terveysporrtti.fi

Laakso S, Kaijansinkko H, Räisänen-Sokolowski A, Jahnukainen T, Kataja J, Mäkitie O, Helanterä I, Jalanko H. Long-term Outcome of Kidney Transplantation in 6 Patients With Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED). Transplantation. 2021 Nov 24.

Lacruz RS, Habelitz S, Wright JT, Paine ML. DENTAL ENAMEL FORMATION AND IMPLICATIONS FOR ORAL HEALTH AND DISEASE. *Physiol Rev.* 2017 Jul 1;97(3):939-993.

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 Jul-Sep;16(3):174-81.

Mustajoki P. Kilpirauhasen vajaatoiminta (hypotyreoosi), Lääkärikirja Duodecim, 6.12.2020, www.terveyskirjasto.fi Luettu 23.6.2021

Mustajoki P. Lisämunuaisen vajaatoiminta (Addisonin tauti), Lääkärikirja Duodecim, 15.3.2021, www.terveyskirjasto.fi Luettu 16.6.2021

Nagamine K, Peterson P, Scott HS, Kudoh J, Minoshima S, Heino M, Krohn KJ, Lalioti MD, Mullis PE, Antonarakis SE, Kawasaki K, Asakawa S, Ito F, Shimizu N. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet.* 1997 Dec;17(4):393-8.

Norio R. Suomalainen tautiperintö: APECED, 12.5.2014, Duodecim, Luettu 20.12.2020. Saatavilla internetissä www.käypähoito.fi

Nurmela A, Tanskanen V (toim.). Autoimmuunit monirauhassairaudet APS I ja APS II. Harvinaiset-opassarja. Invalidiliiton julkaisuja 0,42 N-PAINO 2010.

Pavlic A, Waltimo-Sirén J. Clinical and microstructural aberrations of enamel of deciduous and permanent teeth in patients with autoimmune polyendocrinopathy–candidiasis–ectodermal dystrophy. *Archives of Oral Biology* 54 (2009) 658-665.

Perheentupa J., Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 91, Issue 8, 1 August 2006, Pages 2843–2850

Peterson P, Heino M, Krohn K. APECED-oireyhtymän immunologinen ja geneettinen tausta, 1998, Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim, numero 15.

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 Jul;43(6):607-13.

Salo T. Suun kandidaasi, 4.5.2021, Patologia, Duodecim, www.oppoportti.fi Luettu 28.7.2021

Suusyöpä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Hammaslääkäriseura Apollonian asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2019 (viitattu 16.7.2021). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Tuovinen H. Development of regulatory T cells in the human thymus. Väitöskirja. Helsingin Yliopisto 2009.

Tuulasvaara A. T-solujen kehitys ihmisen kateenkorvassa. Väitöskirja. Helsingin Yliopisto 2017.

Ventä I, Paju S, Niissalo S, Hietanen J, Konttinen Y. Suun sieni-infektiot. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 2001;117(4):369-379

Välimäki M. Hypogonadismi, Endokrinologia 1.4.2010 www.oppoportti.fi Luettu 23.6.2021

Wuollet E. Molar-Incisor Hypomineralization : Observations from groups of Finnish children and a treatment practice survey among Finnish dentists. 31.8.2020. Väitöskirja. Helsingin yliopisto.