تظاهرات سندرم آلگرو (Allgrove Syndrome) بدنبال اسهال و استفراغ

نادره طائی[1]، فرزانه عباسی[2]،فریبا طرهانی[1]
۱-استادیار، گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان
۲-استادیار، گروه غدد و متابولیک اطفال، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

یافته / دوره سیزدهم / شماره ۲ / تابستان ۹۰ / مسلسل ۴۸

چکیده

دریافت مقاله: ۸۹/۱۱/۲۲ ، پذیرش مقاله: ۹۰/۱/۲۱

* سندرم آلگرو (**Allgrove Syndrome**) ،سندرم تریپل آ یا نقص فامیلی گلوکوکورتیکوئید یک نقص ژنتیکی نادر با توارث اتوزوم مغلوب است و اولین بار درسال۱۹۷۸ توسط الگرو و همکارانش گزارش گردید. سندرم آلگرو با فقدان اشک (آلاکریما)، نقص ایزوله گلوکوکورتیکوئید و آشالازی قسمت تحتانی مری شناسایی می شود. یافته‌های عصبی و پوستی نیز درتعدادی از بیماران دیده می‌شود. افزایش رنگدانه پوستی و فقدان اشک از یافته‌های کلیدی در تشخیص سندرم آلگرو است. در این مقاله دختر ۲ ساله‌ای که بدنبال ابتلا به اسهال و استفراغ دچار افزایش رنگدانه پوست شد،گزارش می‌شود.

* **واژه‌های کلیدی:** سندرم آلگرو، نقص گلوکوکورتیکوئید فامیلی، سندرم تریپل آ، فقدان اشک، آشالازی مری

آدرس مکاتبه: خرم آباد، بیمارستان شهید مدنی
پست الکترونیک: taee_n47@yahoo.com

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2025-12-15]

مقدمه

سندرم آلگرو(Allgrove Syndrome)یا نقص گلوکوکورتیکوئید فامیلی یا سندرم تریپل آ(Syndrome Tripple A)یک نقص ژنتیکی نادر است که به صورت توارث اتوزوم مغلوب انتقال می‌یابد(۱). اولین‌بار در سال ۱۹۷۸ توسط آلگرو و همکارانش در دوفرزند دو خانواده غیرفامیل با تظاهرات بالینی مشابه گزارش شد(۱). سندرم آلگرو با نارسایی غده آدرنال، آشالازی قسمت تحتانی مری و فقدان اشک شناسایی می‌شود(۲،۱) و در یک چهارم موارد با اختلالات عصبی همراه می‌گردد(۲)، در این فرم از نارسایی مزمن آدرنال، افزایش هورمون آدرنوکورتیکوتروپین(ACTH) با تولید طبیعی آلدوسترون همراه است و دراغلب موارد تظاهرات ناشی از دفع نمک که در اکثر موارد نارسایی آدرنال دیده می‌شود، وجود ندارد(۳).

در مقابل بیماران با حملات هیپوگلیسمی، تشنج مکرر و افزایش رنگدانه پوستی در دهه اول زندگی شناسایی می‌شوند(۳). بیماری در دو جنس به یک نسبت دیده می‌شود(۳). مقاومت گیرنده‌های ACTH در سطح سلول‌های قشر آدرنال در بیماران وجود دارد(۴،۳). بیماران مبتلا با سطح پایین کورتیزول پلاسما و سطح افزایش یافته آدرنوکورتیکوتروپین تشخیص داده می‌شوند و در پاسخ به کورتیکوتروپین صناعی،کورتیزول افزایش مناسب نشان نمی‌دهند(۴). سطح رنین وآلدوسترون پلاسما در غالب موارد طبیعی است و به محدودیت نمک پاسخ مناسب می‌دهد(۴).

شرح حال بیمار: دختر دو ساله‌ای که بدلیل ابتلا به سرماخوردگی به درمانگاه بیمارستان آیت اله مدنی شهرستان خرم آباد مراجعه می‌کند، بدلیل تفاوت زیاد رنگ پوست کودک با والدین مورد توجه قرارمی‌گیرد. کودک فرزند اول خانواده، حاصل زایمان طبیعی بود. والدین منسوب بودند .در شرح حال اخذ شده از والدین، شیرخوار تا یکسالگی پوست سفید و روشن داشته و پس از ابتلا به گاستروانتریت ظرف مدت چند ماه دچار تغییر رنگ و تیرگی پوست شده بود.از ۱۵ ماهگی بدلیل استفراغ‌های مکرر و پیشرونده تحت بررسی قرار گرفته و با تشخیص اولیه ریفلاکس مری به معده تحت درمان با داروهای ضدریفلاکس قرار می‌گیرد ولی بهبودی حاصل نمی-گردد و بتدریج شیرخوار دچار تاخیر رشد می‌شود ولی سیر تکاملی وی طبیعی بود. در سابقه شیرخوار از بدو تولد بدنبال گریه اشک نداشت .در معاینه فیزیکی فشارخون طبیعی، وزن شیرخوار روی صدک ۵ (وزن زمان تولد ۳۶۰۰ گرم) و قد روی صدک ۵۰ درصد بود .در معاینه، سرتاسر بدن شیرخوار افزایش شدید رنگدانه پوستی با شدت بیشتر در نواحی پستان، لثه و ناحیه تناسلی دیده می‌شد. لب های شیرخوار ترک‌دار بود و کف دست‌هاو پاها زبر و پوسته پوسته بود .در معاینه قلب و ریه‌ها و شکم نکته مهمی نداشت.

درآزمایشات اولیه قند خون ۵۵ میلی گرم در دسی لیتر،سدیم سرم ۱۴۲ میلی اکی والان در لیتر (۱۵۰-۱۳۵)،و پتاسیم ۴/۱ میلی اکی والان در لیتر(۵-۳/۵) بود.شمارش سلولهای خونی ، سدیمان خون ، تست های کبدی ،کلیوی تست تیروئید ،سطح فریتین ،آهن سرم ، کلسیم سرم و کشت ادرار و کامل ادرار طبیعی بود .

در بررسی های اولیه غددی: کورتیزول پایه ۰/۵ میکروگرم در لیتر (۱۹-۷) و سطح ACTH ۱۲۰ پیکومول در لیتر (۸۰-۲۰)بود. بیمار با تشخیص اولیه نارسایی آدرنال جهت تشخیص قطعی به مرکز طبی کودکان مراجعه و آزمایشات تکمیلی انجام می گیرد. در تست تحریکی ACTH با تتراکوزاکترین به صورت عضلانی، سطح کورتیزول سرم پس از ۴ ساعت ۱/۵ میکروگرم در لیترو پس از ۲۴ ساعت ۱/۸ میکروگرم در لیتر بود . نارسایی آدرنال اثبات و جهت رد علل مهم نارسایی آدرنال آزمایشات تکمیلی انجام شد. Anti

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2025-12-15]

Endomysial Ab و Anti Geliadin Ab منفـی بودنـد. سطح سرمی اسیدهای چرب با زنجیر بسیار بلنـد نیـز طبیعـی بود. دربررسی ازوفاگوگرام با باریم آشالازی مری و با انجام تست Schirmer فقدان اشک نیز اثبات گردید.

بیمار با تشخیص سندرم آلگـرو تحـت درمـان بـا آمپـول هیـدروکورتیزون بـا دوز ۳۰ mg/ m^2/ day جهـت نارسـایی آدرنال تحت درمان قرار گرفت و پس از ترخیص از بیمارسـتان روی درمان قرص هیدروکورتیزون بـا دوز ۱۵ mg/ m^2/ day در سه دوز منقسم قرار گرفت .درمان آشالازی بـا دیلاتاسـیون مری انجام گرفت. برای خـشکی چـشم قطـره اشـک مـصنوعی تجویز شـد .پـس از شـش مـاه از درمـان در آزمایـشات سـطح ACTH تا حد ۳۰ پیکومول در لیتر کاهش یافت و در معاینه پیگمانتاسیون پوست بطور واضح کاهش یافته بود. یکسال پـس از درمان سطح ACTH به حد ۲۰ پیکومـول در لیتـر نـزول کرده و پوست کودک بطور واضح روشن شده بود.

بیمار در زمان بروز علائم- سن ۲ ساله

یک سال پس از درمان

بیمار در زمان شیرخوارگی

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2025-12-15]

بحث و نتیجه‌گیری

درسال۱۹۷۸ الگرو و همکـارانش دو فرزنـد از دو خـانواده غیرفامیل که نقص ایزولـه گلوکوکورتیکوئیـد و آشـالازی مـری داشتند را گزارش کردند که سه بیمار فاقـد اشـک هـم بودنـد. الگرو و همکـارانش ایـن بیمـاری را سـندرم تریپـل آ معرفـی کردند(۱).پس از آن تاکنون ۹۲ مورد بیمار با تظاهرات سـندرم آلگرو در مقالات گزارش شده است(۲). سندرم آلگرو به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد (۲و۳). بیماری در هر دوجنس به یک نسبت بروز می‌کند و شیوع بیماری ناشناخته اسـت(۲و۳). احتمال تکرار بیماری درباردارى‌های بعـدی۲۵٪ مـی‌باشـد(۳). فقدان اشک اولین و ثابت‌ترین یافته در سندرم آلگرو اسـت کـه در ابتدای شیرخواری وجـود دارد ولـی اغلـب توسـط والـدین و پزشکان مورد توجه قرار نمی‌گیرد(۲و۳). در بیماران بـا سـندرم آلگرو اغلب قند خون پائین و تشنج که ممکن است سالها بدون تشخیص باقی بماند وجود دارد(۴). مرگ ناگهانی مرتبط با قند خون پائین در بیماران مبتلا به سندرم آلگرو و فرزنـدان دیگـر خـانواده گـزارش شـده اسـت(۴). در ۱۵٪ مبتلایـان کمبـود مینرالوکورتیکوئیدنیز دیده می‌شود(۴). درگیـری‌هـای عـصبی شامل عقب‌ماندگی ذهنی،کری،آتاکسی ،اختلال تکلم و اخـتلال عصبی حرکتـی(۶-۳)، اتروفـی عـصب بینـایی(۷) در مبتلایـان گزارش شده است. درگیری سیستم عـصبی خودکـار همـراه بـا افت فشارخون و کاهش تغییرات ضـربان قلـب در حـین مـانور والسالوا و تـنفس گـزارش شـده اسـت(۶-۳). درگیـری پوسـت در۶۰-۲۸ ٪ موارد به صورت ترک پوستی و ایکتیوز پوست کف دست و پـا و هیپرکراتـوز انتهاهـا و تـاخیر در تـرمیم ضـایعات پوستی دیده شـده اسـت(۲و۸-۶). افـزایش رنگدانـه پوسـتی از یافته‌های کلیدی تشخیصی بیماری است کـه در پـدر بـزرگ و مادر بـزرگ‌هـای مبتلایـان بـدون علائـم دیگـر گـزارش شـده است(۹).تشخیص بیمـاری بـا سـطح بـسیار پـایین کـورتیزول پلاسما و سطح افزایش یافتـه کورتیکـوتروپین داده مـی‌شـود و مبتلایان در پاسخ به کورتیکوتروپین صـناعی افـزایش مناسـب کورتیزول نـشان نمـی‌دهنـد و در اکثـر مـوارد سـطح رنـین و آلدوسترون نرمال و بدنبال محدودیت نمک سـطح قابـل قبـول دارند(۴و۷-۶). بررسـی پـاتولوژی غـده آدرنـال آتروفـی واضـح منطقه فاسـیکولاتا و رتیکـولاریس وجـود دارد(۴). ژن مـسئول سـندرم آلگـرو روی کرومـوزوم12q13اسـت(۵-۳). پـاتولوژی بیماری کاهش پیشرونده عملکرد سیستم کولینرژیک را مطـرح می‌کند(۶).نـواقص ملکـولی متعـددی بـرای توضـیح پـاتولوژی بیمـاری مطـرح شـد. ابتـدامیگان و همکـارانش نقـص گیرنـده کورتیکوتروپین رادر سطح سلول‌های آدرنال توضیح دادنـد(۱۰) پـس از آن اسـمیت و همکـارانش نقـص گیرنـده‌هـای کورتیکوتروپین رادر سطح لنفوسیت‌ها گـزارش کردنـد(۱۱) بـا توجه به تنوع تظاهرات کلینیکی در مبتلایان احتمال شکستگی ژن‌هـای مجـاور در بیمـاران مطـرح گردیـد(۱۲) وپـس از آن موتاسیون ژن AAAS مسئول بروز علائم سندرم آلگـرو پیـدا شـد، ایـن ژن پروتئینـی بنـام ALADIN را کـد مـی‌کنـد (۱۳).پـروتئینALADIN بطـور طبیعـی درمجموعـه منافـذ هـسته سـلول (Nuclear Pore Complex) قـرار دارد کـه نقش انتقال پیام از هـسته بـه سیتوپلاسـم سـلول را عهـده دار است وبطور مخـصوص در تنظـیم عملکـرد سـلولهای آدرنـال و سلول‌های عصبی مـوثر اسـت(۱۳).در سـندرم آلگـرو و بـدنبال موتاسیون ژن AAAS ، پروتئین ALADIN به جای هـسته سلول، در سیتوپلاسم سلول دیده می‌شود وایـن تغییـر مکـانی منجر به تغییر عملکرد این پروتئین و اختلال در انتقال مواد از هسته به سیتوپلاسم سلول می‌شود(۱۳). نزدیک بـه۳۰ جهـش متفاوت در مبتلایان منجر به تنوع فنوتیپ و ژنوتیپ در بیماران شـده اسـت(۱۴).در سـال ۲۰۰۰ نزدیکـی ژن AAAS بـه مجموعه ژن‌های کراتین تیپ ۲ دلیل منطقی بـرای یافتـه‌هـای

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2025-12-15]

پوستی متفاوت در بیماران مبتلا را مطرح کرد(۱۵) .درمان مبتلایان براساس جایگزینی کورتیکواستروئید برای درمان نارسایی آدرنال می‌باشد که منجر به بهبود علائم و کاهش رنگدانه پوستی، بهبود روند رشد، بهبود علائم عصبی و پوستی در مبتلایان می‌گردد(۴-۲و۶). استفاده از قطره اشک مصنوعی برای جلوگیری از خشکی و زخم قرنیه وگشاد کردن انتهای تحتانی مری یا میوتومی هالر برای درمان آشالازی در برنامه درمانی مبتلایان قرار دارد(۶-۲).

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2025-12-15]

References

1. Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, Macaulay JC. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. Lancet .1978; 1284-1286.
2. Diaz A, MD , Carrillo A, Danon M .Adrenal insufficiency , alacrima , achalasia and neurologic abnormalities in a child with failure to thrive . Inter Pediat. 2000; (15):3:159-162.
3. Kliegman.R.M, Jenson HB,Behrman RE, Stanton BF : Nelson Textbook of Pediatrics . 18th edition, Philadelphia, W. B. Saunders Company.2007.pp:2356-2357.
4. Srerling M A: Pediat Endocr 2008 .pp: 444-500. . 3th ed, Philadelphia, W. B. Saunders
5. Etemadyfar F, Khodabandehlou R. neurogical manifestations of allgrove syndrome. Arch of Iran Med .2004; 7 :(3): 225 – 227.
6. Boston BA, Marks DL, Bishop J. Allgrove (AAA) Syndrome –http:// emedicine Pediat: General Medicine.up dates .2009.
7. Grant DB , Barnes ND, Dumic M, Ginalska-Malinowska M, Milla PJ,Von Petrykowski W, et al.Neurological and adrenal dysfunction in the adrenal insufficiency/alacrima/achalasia (3A) syndrome. Arch Dis Child. 1993 ;(68):779-782.
8. Huebner A, Elias LL, Clark AJ. ACTH resistance syndromes. J Pediatr Endoc Met. 1999;12 : 277–293.
9. Grant DB, Dunger DB, Smith I, Hyland K. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia, associated with mixed neuropathy, long tract degeneration and mild dementia. Eur J Pediatr. 1992; 1, 85-89.
10. Migeon CJ, Kenny FM, Kowarski A. The syndrome of congenital adrenocortical unresponsiveness to ACTH: report of six case. Pediatr Res. 1968; 2: 501-502.
11. Smith EM, Brosnan P, Meyer WJ, Blaock JE: An ACTH receptor on human mononuclear leukocytes. N Eng J Med. 1987; 317:1266-1267.
12. Sandrini F , Farmakidis C, Kirschner L, Ming F,Pelet A. Spectrum of mutations of the AAAS gene in Allgrove Syndrome: Lack of mutations in six kindred's with isolated resistance to corticotropin. J Clinl Endocr& Meta. 2001; 86(11):5433–5437.
13. Cronshaw GM, Matunis MJ.The nuclear pore complex protein ALADIN is mislocalized in triple A syndrome.Cell Biology.2003;100(10):5823-5827.
14. Chang A J ,Kline M M , Currie Y , Perez M O , Hartiala J , Wijesuriya H ,et al . Allgrove syndrome in a Mexican American family is caused by an ancestral mutation derived from North Africa.Clin Genet. 2008; 73(4):385-387.
15. Weber A, Wienker TF , Jung M, EastonD, Heather J, Heinrichs C, Reisand A,Clark A. Linkage of the gene for the triple A syndrome to chromosome 12q13 near the type II keratin gene cluster. Human Molecular Genetics.1996; 5, (12) 2061–2066.

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2025-12-15]

This document was created with Win2PDF available at http://www.daneprairie.com.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2025-12-15]