

تظاهرات سندرم آلگرو (Allgrove Syndrome) بدنبال اسهال و استفراغ

نادره طائی^۱، فرزانه عباسی^۲، فریبا طرهانی^۱

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 در سال ۱۹۷۸ 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 در تعدادی 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

مقدمه

سندرم آلگرو (Allgrove Syndrome) یا نقص گلوکوکورتیکوئید فامیلی یا سندرم تریپل آ (Tripple A Syndrome) یک نقص ژنتیکی نادر است که به صورت توارث اتوزوم مغلوب انتقال می‌یابد (۱). اولین بار در سال ۱۹۷۸ توسط آلگرو و همکارانش در دوفرنزد 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 در اغلب 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 و آلدوسترون 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 قرار می‌گیرد. 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 نمی‌گردد 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. لب‌های شیرخوار ترک‌دار بود و کف دست‌ها و پاها زبر و پوسته پوسته بود. در معاینه قلب و ریه‌ها و شکم نکته مهمی نداشت.

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

در بررسی‌های اولیه غددی: کورتیزول پایه ۰/۵ میکروگرم در لیتر (۷-۱۹) و سطح ACTH ۱۲۰ پیکومول در لیتر (۲۰-۸۰) بود. بیمار با تشخیص اولیه نارسایی آدرنال جهت تشخیص قطعی به مرکز طبی کودکان مراجعه و آزمایشات تکمیلی انجام می‌گیرد. در تست تحریکی ACTH با تراکوزاکترین به صورت عضلانی، سطح کورتیزول سرم پس از ۴ ساعت ۱/۵ میکروگرم در لیتر و 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



بیمار در زمان بروز علائم - سن ۲ ساله



یک سال پس از درمان

Anti Gliadin Ab و Endomysial Ab منفی بودند. سطح سرمی اسیدهای چرب با زنجیر بسیار بلند نیز طبیعی بود. دربررسی ازوفاگوگرام با بارییم آشالازی مری و با انجام تست Schirmer فقدان اشک نیز اثبات گردید.

بیمار با تشخیص سندرم آلگرو تحت درمان با آمپول هیدروکورتیزون با دوز $30 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ جهت نارسایی آدرنال تحت درمان قرار گرفت و پس از ترخیص از بیمارستان روی درمان قرص هیدروکورتیزون با دوز $15 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ در سه دوز منقسم قرار گرفت. درمان آشالازی با دیلاتاسیون مری انجام گرفت. برای خشکی چشم قطره اشک مصنوعی تجویز شد. پس از شش ماه از درمان در آزمایشات سطح ACTH تا حد 30 پیکومول در لیتر کاهش یافت و در معاینه پیگمانتاسیون پوست بطور واضح کاهش یافته بود. یکسال پس از درمان سطح ACTH به حد 20 پیکومول در لیتر نزول کرده و پوست کودک بطور واضح روشن شده بود.



بیمار در زمان شیرخوارگی

بحث و نتیجه گیری

در سال ۱۹۷۸ الگرو و همکارانش دو فرزند از دو خانواده غیرفامیل که نقص ایزوله گلوکوکورتیکوئید و آسالازی مری داشتند را گزارش کردند که سه بیمار فاقد اشک هم بودند. الگرو و همکارانش این بیماری را سندرم تریپل آ معرفی کردند (۱). پس از آن تاکنون ۹۲ مورد بیمار با تظاهرات سندرم آلگرو در مقالات گزارش شده است (۲). سندرم آلگرو به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسد (۳و۲). بیماری در هر دوجنس به یک نسبت بروز می کند و شیوع بیماری ناشناخته است (۳و۲). احتمال تکرار بیماری در بارداری های بعدی ۲۵٪ می باشد (۳). فقدان اشک اولین و ثابت ترین یافته در سندرم آلگرو است که در ابتدای شیرخواری وجود دارد ولی اغلب توسط والدین و پزشکان مورد توجه قرار نمی گیرد (۳و۲). در بیماران با سندرم 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 فرزندان دیگر خانواده گزارش شده است (۴). در ۱۵٪ مبتلایان کمبود مینرالوکورتیکوئید نیز دیده می شود (۴). درگیری های عصبی شامل عقب ماندگی ذهنی، کری، آتاکسی، اختلال تکلم و اختلال عصبی حرکتی (۳-۶)، اتروفی عصب بینایی (۷) در مبتلایان گزارش شده است. درگیری سیستم عصبی خودکار همراه با افت فشارخون و کاهش تغییرات ضربان قلب در حین مانور والسالوا و تنفس گزارش شده است (۳-۶). درگیری پوست در ۶۰-۲۸٪ موارد به صورت ترک پوستی و ایکتیوز پوست کف دست و پا و هیپرکراتوز انتهاها و تاخیر در ترمیم ضایعات پوستی دیده شده است (۲و۸-۶). افزایش رنگدانه پوستی از یافته های کلیدی تشخیصی بیماری است که در پدر بزرگ و مادر بزرگ های مبتلایان بدون علائم دیگر گزارش شده است (۹). تشخیص بیماری با سطح بسیار پایین کورتیزول

پلاسما و سطح افزایش یافته کورتیکوتروپین داده می شود و مبتلایان در پاسخ به کورتیکوتروپین صناعی افزایش مناسب کورتیزول نشان نمی دهند و در اکثر موارد سطح رنین و آلدوسترون نرمال و بدنبال محدودیت نمک سطح قابل قبول دارند (۴و۷-۶). بررسی پاتولوژی غده آدرنال آتروفی واضح منطقه فاسیکولاتا و رتیکولاریس وجود دارد (۴). ژن مسئول سندرم آلگرو روی کروموزوم 12q13 است (۵-۳). پاتولوژی بیماری کاهش پیشرونده عملکرد سیستم کولینرژیک را مطرح می کند (۶). نواقص ملکولی متعددی برای توضیح پاتولوژی بیماری مطرح شد. ابتدامیگان و همکارانش نقص گیرنده کورتیکوتروپین رادر سطح سلول های آدرنال توضیح دادند (۱۰) پس از آن اسمیت و همکارانش نقص گیرنده های کورتیکوتروپین رادر سطح لنفوسیت ها گزارش کردند (۱۱) با توجه به تنوع تظاهرات کلینیکی در مبتلایان احتمال شکستگی ژن های مجاور در بیماران مطرح گردید (۱۲) و پس از آن موتاسیون ژن AAAS مسئول بروز علائم سندرم آلگرو پیدا شد، این ژن پروتئینی بنام ALADIN را کد می کند (۱۳). پروتئین ALADIN بطور طبیعی در مجموعه منافذ هسته سلول (Nuclear Pore Complex) قرار دارد که نقش انتقال پیام از هسته به سیتوپلاسم سلول را عهده دار است و بطور مخصوص در تنظیم عملکرد سلول های آدرنال و سلول های عصبی موثر است (۱۳). در سندرم آلگرو و بدنبال موتاسیون ژن AAAS، پروتئین ALADIN به جای هسته سلول، در سیتوپلاسم سلول دیده می شود و این تغییر مکانی منجر به تغییر عملکرد این پروتئین و اختلال در انتقال مواد از هسته به سیتوپلاسم سلول می شود (۱۳). نزدیک به ۳۰ جهش متفاوت در مبتلایان منجر به تنوع فنوتیپ و ژنوتیپ در بیماران شده است (۱۴). در سال ۲۰۰۰ نزدیکی ژن AAAS به مجموعه ژن های کراتین تیپ ۲ دلیل منطقی برای یافته های

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

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 Pediatr*. 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: *Pediatr Endocr* 2008 .pp: 444-500. 3thed, Philadelphia, W. B. Saunders
5. Etemadyfar F, Khodabandehlou R. neurological 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 Pediatr: General Medicine.up dates](http://emedicine Pediatr: 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, Easton D, 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.

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.