

Síndrome de Allgrove. Informe de casos

ALEJANDRO ROMÁN¹, CATALINA MONTOYA¹, JULIANA ZAPATA¹, JUAN MANUEL ALFARO, M.D.²,
VITAL BALTHAZAR, M.D.³

RESUMEN

El síndrome de Allgrove fue descrito en 1978 por Allgrove *et al.* como una entidad familiar de origen desconocido caracterizada por deficiencia aislada de glucocorticoides, acalasia esofágica y producción defectuosa de lágrimas, por lo que ha sido denominado síndrome triple AAA (adrenal insufficiency, achalasia, alacrima); por lo general aparece durante la primera década de la vida con disfagia o con crisis suprarrenal severa; son pocos los casos diagnosticados *de novo* en los adultos en quienes predominan síntomas autonómicos y manifestaciones neurológicas como retardo mental, hiperreflexia, voz nasal, anisocoria, ataxia, hipotensión postural y disfunción sexual. En la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín se han identificado 5 pacientes con las características clínicas propias del síndrome. Todos mostraron alacrimia e insuficiencia suprarrenal y sólo en uno de los pacientes la acalasia aún no se ha diagnosticado pero la sintomatología que presenta es muy sugestiva de la misma; la alteración neurológica más común en esta serie es el retraso mental. La edad media de aparición de la alacrimia es 3.8 años, de la insuficiencia suprarrenal 4.7 años y de la acalasia 7.2 años. Un hallazgo interesante y poco informado es el hipotiroidismo, que es subclínico en tres pacientes, permanente en uno y transitorio en otro.

Palabras clave: Síndrome de Allgrove; Síndrome triple A; Insuficiencia suprarrenal; Acalasia; Alacrimia.

Allgrove syndrome. Cases report

SUMMARY

The Allgrove syndrome (also known as Triple A syndrome), was described by Allgrove *et al.* in 1978 as a familiar clinical entity of unknown etiology whose characteristic features are adrenal insufficiency, achalasia and alacrima. The usual presentation is during the first 10 years of life with dysphagia or severe adrenal insufficiency, few new cases have been discovered in adults, whose autonomic symptoms and neurological manifestations such as mental retardation, hyperreflexia, nasal speech, anisocoria, ataxia, postural hypotension and sexual dysfunction are predominant. At the Pediatric Endocrinology Service of Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia, 5 patients have been identified with the clinical features of Allgrove syndrome. All patients have showed both alacrima and adrenal insufficiency. Achalasia has not been diagnosed in one patient, whose symptomatology is highly suggestive to the syndrome. Mental retardation is the most frequent neurological alteration seen. The mean age of presentation for alacrima was 3.8 years, for adrenal insufficiency was 4.7 years and for achalasia was 7.2 years. An interesting finding and occasionally reported is the presence of hypothyroidism, which is subclinic in three patients, transient hypothyroidism in one patient and clinical hypothyroidism in the other one.

Key words: Allgrove syndrome; Triple A syndrome; Adrenal insufficiency; Achalasia; Alacrima.

Los síndromes de resistencia a la hormona adeno-corticotropa (ACTH) se han limitado a entidades específicas gracias al desarrollo intensivo de la investigación biomédica. Hoy se conocen como causas heredadas de

éstos no sólo a la deficiencia familiar de glucocorticoides sino el síndrome Triple A, descrito en 1978 en Inglaterra por Allgrove *et al.*¹ de donde deriva su nombre.

La entidad, que se informa por primera vez en Colom-

1. Estudiante décimo semestre de Medicina, Grupo Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. e-mail: alejoroman@gmail.com cata_montoyat@hotmail.com julizapata@gmail.com
2. Profesor Asociado, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Grupo Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. e-mail: alfarojm@yahoo.com
3. Profesor Titular, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Grupo Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. e-mail: mdvital6@andinet.com

Recibido para publicación julio 26, 2005 Aceptado para publicación marzo 15, 2006

bia, se caracteriza por la presencia de insuficiencia suprarrenal, alacrimia y acalasia esofágica; también es posible encontrar alteraciones neurológicas variadas como retraso mental, anisocoria, voz nasal, ataxia, hipotensión postural, alteraciones en la sudoración y deficiencias sensitivas. Se describen los hallazgos y las evaluaciones realizadas en 5 pacientes con este síndrome más una revisión de la literatura.

Dada sus características de entidad poco común, esta actualización pretende ilustrar a la comunidad médica para que tenga mejores posibilidades acerca de su temprano reconocimiento.

INFORME DE CASOS

Se informa el seguimiento de cinco pacientes con sintomatología susceptible del síndrome triple A durante lapsos variables que llegan a ser hasta de doce años o más; en todos los casos se registran niveles basales de cortisol, de TSH y de T₄ libre, lo mismo que evaluaciones neurológicas, oftalmológicas y auxológicas.

En todos los casos confirmados hay alacrimia -manifestación considerada como universal- e insuficiencia suprarrenal; en esta última hay alta morbilidad si no se diagnostica con premura; cuatro de los pacientes tienen acalasia esofágica, mientras en el quinto hay una signología muy sugestiva, todavía sin confirmar por medios paraclinicos.

Paciente 1. Mujer de 14 años de edad, producto de segundo embarazo sin complicaciones que desarrolla insuficiencia suprarrenal a los 14 años de edad acompañada de hipoglucemia, náuseas, hiperpigmentación en nudillos y mucosas e hiponatremia; su cortisol basal fue de 0.00 (valor normal: 3 a 21 mg/dl) y de 0.06 a los 60 minutos post-estímulo con ACTH. Durante la exploración se confirman signos retrospectivos de alacrimia (fotofobia, prurito ocular, inyección conjuntival) y desde los 10 años de edad disfagia que condujo al diagnóstico de acalasia. Su talla y peso han estado siempre por debajo del percentil 3; registra hipotensión, dificultades para la marcha, hiperreflexia, retardo psicomotor y dificultades para comunicarse; la valoración odontopediátrica verifica un maxilar desviado y múltiples caries; tiene hipotiroidismo subclínico desde la edad de 6 años, con TSH de 6.21 (0.49-4.67 mg/ml) y T₄ de 6.5 (4.5-12 mg/dl), en tratamiento desde cuando se diagnosticó.

Paciente 2. Mujer de 13 años de edad, producto del

sexto embarazo, sin complicaciones, hermanos sanos. Desde el nacimiento presenta alacrimia (prueba de Schirmer con resultado de cero para ambos ojos); a los 4 años de edad se informa un cortisol de 0.6 a las 8 a.m. y de 0.8 a las 4 p.m. (3 a 21 mg/dl), una TSH de 9.34 (0.49-4.67 mg/ml), una T₄ de 0.38 (4.5-12 mg/dl) por lo cual está en tratamiento. Su talla ha disminuido desde el percentil 25 al 5 en aproximadamente 3 años, pero conserva un peso estable alrededor del percentil 25. La evaluación neurológica demostró hiperreflexia, macroglosia, disartria y retraso mental leve; la paciente presenta múltiples caries.

Paciente 3. Mujer producto del segundo embarazo de padres no consanguíneos, cuenta con un hermano sano; desde el nacimiento los padres refieren ausencia de lágrimas y a partir de los 6 años consulta por hiperpigmentación de nudillos, manos, mucosas y pies; la acalasia esofágica se diagnostica a esta edad mediante manometría y se procede a la corrección quirúrgica; posteriormente se demuestra la insuficiencia suprarrenal tras confirmarse un cortisol sérico basal bajo y nula respuesta al estímulo con ACTH. Es levemente hipotónica, tiene reflejos osteotendinosos normales y un retardo psicomotor integral leve; tuvo hipotiroidismo transitorio que ameritó tratamiento por 8 meses, conservando un peso entre los percentiles 5 a 10; la talla cae desde el percentil 50 al 3 y también tiene múltiples caries.

Paciente 4. Mujer de 12 años de edad producto de primer embarazo sin complicaciones; luego de varias crisis suprarrenales es referida a nivel III de atención encontrándose antecedentes de alacrimia desde el nacimiento (tiene estudio histopatológico de conjuntiva bulbar nasal inferior y de mucosa yugal interna que confirma agenesia de las glándulas lacrimales). Desde los 5 años de edad tiene disfagia; en la evaluación actual se evidencia y se trata su acalasia esofágica, confirmándose la insuficiencia suprarrenal y la respectiva resistencia a la ACTH con pruebas funcionales. La función tiroidea es normal lo mismo que su talla y su peso; tiene examen físico normal aunque ha tenido mal rendimiento escolar y déficit leve en el factor V de la coagulación, que no se ha informado asociado con el síndrome triple A.

Paciente 5. Primogénito masculino de 4 años de edad remitido al servicio para diagnóstico y manejo. Desde el nacimiento hay alacrimia y a los 2 años de edad se interviene por acalasia esofágica; se procede a demostrar la insuficiencia suprarrenal con un cortisol basal de 0 (3 a 21

mg/dl). Su peso y talla están por debajo del percentil 3 y se encuentra hipotiroidismo subclínico con una TSH de 6.41 (0.3-5 mg/ml) y T4 de 8.23 (4.5-12 mg/dl), actualmente en tratamiento.

DISCUSIÓN

Si bien el síndrome triple A se ha informado en diferentes regiones geográficas, en Latinoamérica sólo se ha descrito en Perú, México, Brasil y Puerto Rico; esta presentación de casos es la primera referencia del trastorno en Colombia.

La etiología del síndrome se debe a diversas clases de mutaciones en el gen AAAS (cromosoma 12q13) que codifica la nucleoproteína llamada ALADIN de aproximadamente 547 aminoácidos y con múltiples repeticiones WD^{2,3}; aunque se desconoce normalmente cuál es la función exacta de esta nucleoproteína, en los pacientes con síndrome de Allgrove, no se localiza en su sitio habitual, por lo que se ha propuesto que las manifestaciones clínicas del síndrome se deben a alteraciones funcionales generadas por el defecto genético⁴. Así, por ejemplo, la glándula suprarrenal de los pacientes con síndrome de Allgrove no presenta defectos en el receptor de ACTH ni anticuerpos contra el mismo, por lo que la insuficiencia suprarrenal en este caso se debe a una disfunción de la misma⁵.

En el mundo hay descritos menos de 200 pacientes y el presente informe alimenta esta casuística tras confirmar en ellos el cumplimiento de los criterios principales para su inclusión: alacrimia, acalasia e insuficiencia suprarrenal (respectivamente verificados a edad media de presentación, 3.8 años, 4.7 años y 7.2 años). Todos los enfermos muestran algún tipo de alteración neurológica demostrable en la evaluación clínica, hecho que a nivel mundial ha llevado a algunos autores a sugerir para la entidad el nominativo de síndrome AAAA⁶ (al agregar la cuarta A como manifestación del sistema nervioso autónomo).

Se debe resaltar la severidad de la lesión odontológica que aparece en los pacientes informados y ampliamente descrita en la mayoría de las personas con síndrome triple A. En varios de los últimos casos se ha descrito la asociación de la entidad con neutropenia, circunstancia que favorece las infecciones dentales y que puede ser el mecanismo subyacente a las caries de los individuos con síndrome de Allgrove; sin embargo, se deben evaluar con mayor profundidad las alteraciones inmunológicas del síndrome triple A.

La presente serie describe 4 enfermos con anomalías de la función tiroidea, hallazgo que no se reitera en la literatura revisada; por tanto, se enfatiza este suceso y se aventura como nueva asociación la propuesta que los cambios en la proteína ALADIN sean causa colaboradora de una eventual disfunción tiroidea. Se requerirán análisis más precisos para determinar con certeza esta hipótesis.

REFERENCIAS

1. Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, Macaulay JC. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet* 1978; *1*: 1284-1286.
2. Tullio-Pelet A, Salomon R, Hadj-Rabia S *et al.* Mutant WD-repeat protein in triple-A syndrome. *Nat Genet* 2000; *26*: 332-335.
3. Handschug K, Sperling S, Yoon SJ, Hennig S, Clark AJ, Huebner A. Triple A syndrome is caused by mutations in AAAS, a new WD-repeat protein gene. *Hum Mol Genet* 2001; *10*: 283-290.
4. Cronshaw JM, Matunis MJ. The nuclear pore complex protein ALADIN is mislocalized in triple A syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; *100*: 5823-5827.
5. Moore PS, Couch RM, Perry YS, Shuckett EP, Winter JS. Allgrove syndrome: an autosomal recessive syndrome of ACTH insensitivity, achalasia and alacrima. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1991; *34*: 107-114.
6. Kimber J, McLean BN, Prevett M, Hammans SR. Allgrove or 4 "A" syndrome: an autosomal recessive syndrome causing multisystem neurological disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; *74*: 654-657.

