

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۳۲ شماره ۲ خرداد و تیر ۱۳۸۹ صفحات ۸۶-۸۴

سندرم Allgrove (نارسایی آدرنال، آشالازی و فقدان اشک)

ماندانا رفیعی: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات گوارش و بیماریهای کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط
Email: mrafeey@yahoo.com

فخرالسادات مرتضوی: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
آرش بهپو: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات گوارش و بیماریهای کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۱۷/۴/۸۷، پذیرش: ۸/۸/۲۰

چکیده

در میان سندرمهای نارسایی آدرنال که در ارتباط با مقاومت به (Adrenocorticotropic Hormone, ACTH) می‌باشند، سندرم Allgrove یا Triple A کمتر شناخته شده است. این سندرم با آشالازی، نارسایی آدرنال و عدم وجود اشک مشخص می‌شود. اختلال عصبی و پوستی نیز وجود دارد. منشأ مولکولی این بیماری کاملاً شناخته نشده است. یک ناحیه غیرطبیعی در کروموزوم 12g13 می‌تواند توجه کننده برخی از یافته‌های غیر طبیعی در این سندرم باشد. در این مقاله پسر ۷ ساله‌ای با سندرم فوق با علائم نارسایی آدرنال، آشالازی، عدم وجود اشک و نارسایی رشد گزارش می‌گردد.

کلید واژه ها: Allgrove Syndrome، آشالازی، نارسایی آدرنال، فقدان اشک

مقدمه

می‌باشد. بیمار در ۱۳ ماهگی بعلت دهیدراتاسیون، استفراغ و تشنج مکرر به بیمارستان کودکان اعزام می‌گردد. در طی آزمایشات انجام شده قند و سدیم بیمار پائین و پتاسیم بالا گزارش می‌شود که با شک به نارسایی آدرنال درخواست آزمایشات بیشتری می‌شود. آزمایشات بیمار در جدول ۱ نشان داده شده است.

با توجه به آزمایشات فوق که ACTH بالا و بقیه موارد پائین بوده است، تشخیص نارسایی آدرنال داده شده و برای بیمار قرص هیدروکورتیزون و فلودروکورتیزون شروع می‌گردد و با حال عمومی مناسب مرخص می‌شود. از آن به بعد بعلت مصرف نامناسب داروها و عدم همکاری والدین بطور مکرر بیمار دچار علائم نارسایی آدرنال بصورت دهیدراتاسیون ضعف و بیحالی شده که منجر به بستری بیمار می‌گردد. بیمار در ۱۳ ماهگی وزن ۶/۵ کیلوگرم داشته و قادر به نشستن نبوده است.

والدین بیمار در سن ۲ سالگی متوجه گریه بدون اشک وی شده اند که توسط تست Schimer (خشکی چشم و عدم وجود اشک) تایید می‌گردد و جهت درمان وی اشک مصنوعی تجویز می‌شود.

سندرم Allgrove یا Triple A بیماری نادری است که اولین بار در سال ۱۹۷۸ توسط آقای Allgrove و همکاران توضیح داده شد (۱). از آن زمان تاکنون نزدیک به ۱۰۰ مورد در مقالات پزشکی گزارش شده است. در این بیماری نارسایی آدرنال به علت مقاومت به ACTH، آشالازی و عدم وجود اشک وجود دارد. اختلالات اتونوم عصبی موجود در این بیماری باعث شده است که بعضی‌ها این بیماری را 4A نیز بنامند. این بیماری اتوزوم مغلوب بوده و در اکثر موارد گزارش شده سابقه خانوادگی قبلی وجود ندارد. نقص در ژن AAAS واقع در کروموزوم 13 q 12 می‌باشد. اتوپسی بیماران فوت شده نشان دهنده آتروفی ناحیه فاسیکولاتا و ناحیه رتیکولاریس کورتکس آدرنال و فقدان فیبرهای سلولهای گانگلیون عصبی در انتهای مری می‌باشد.

گزارش مورد

پسر ۷ ساله اهل و ساکن ممقان، اولین فرزند خانواده و والدین بیمار منسوب (دختردایی، پسرعمه) بوده است. وزن هنگام تولد ۱۷۰۰ گرم، حاصل زایمان طبیعی و پره ترم ۳۴ هفته در بیمارستان

نارسایی گلوکوکورتیکوئیدی دیرتر بروز می نماید و همراه با نارسایی منیرالوگورتیکوئیدی می باشد (۴).

علائم عصبی در ۶۰٪ بیماران روی می دهد که سن بروز آن بین سنین ۲/۵ تا ۱۵/۵ سال با میانگین ۱۰ سال می باشد. علائم عصبی ممکن است به صورت درگیری سیستم عصبی مرکزی، محیطی یا اتونوم باشد. درگیری های پوستی در ۶۰-۲۸٪ بیماران یافت می شود (۲). ترمیم کند زخم نیز گزارش شده است. در مورد بیمار گزارش شده نیز عقب ماندگی ذهنی، اختلال تکلم وجود دارد ولی ضایعه پوستی مشاهده نشده است.

از علل مطرح شده برای این بیماری دژنراسانس پیشرونده سیستم عصبی پاراسمپاتیک می باشد که سبب فقدان جریان پاراسمپاتیک به غدد می شود و بدین وسیله می توان عدم وجود اشک، آشالازی و نقایص عصبی را توضیح داد (۲).

منشاء ژنتیکی بیماری موتاسیون در ژن AAAS می باشد. این ژن مشکل از ۱۶ اکسون و کد برای سنتز پروتئینی است که ۵۴۶ اسید آمینه داشته و ALADIN نامیده می شود (۷-۵).

بیماران مبتلا به نقص گلوکوکورتیکوئیدی فامیلیال ایزوله (Type I FGD) موتاسیون در رسپتور ACTH دارند. در صورتی که بیماران مبتلا به سندرم Allgrove یا FGD Type 2 موتاسیون در ژن رسپتور ندارند. در این سندرم نقص در پروتئین ALADIN می باشد که سبب گرفتاری سیتوپلاسمی یا عملکرد پراوکسی زومال می گردد (۸، ۷، ۴).

علائم دیگری که در این سندرم گزارش شده است شامل کند ذهنی، افزایش رفلکسهای وتری، تکلم تودماغی، نابرابری مردمک ها، آتاکسی، ناتوانی جنسی در مردان، افت فشار خون وضعیتی، فقدان عرق، آتروفی اپتیک، هیپرکراتوز کف دست و پا و پوسیدگی دندان می باشد (۲). درمان این بیماران بستگی به علائم بیماری دارد. قطره اشک مصنوعی برای فقدان اشک و جلوگیری از زخم قرنیه استفاده می شود. هیدروکورتیزون با دوز 15-18 mg/m² روزانه برای نارسایی آدرنال استفاده می گردد. دیلاتاسیون مری یا میوتومی Heller برای درمان آشالازی کاربرد دارد. پسرفت عصبی بیماران با درمان بهتر نمی شود ولی درمان سبب توقف یا کندتر شدن پسرفت عصبی می گردد. هیپرکراتوز کف دست و پا ممکن است با گذشت زمان بهبود یابد. به علت گزارش موارد فامیلیال بیماری بعضی از محققین بررسی اعضای خانواده را نیز توصیه می نمایند. جایگزینی هورمون های آدرنال و جلوگیری از حملات نارسایی آدرنال و درمان عوارض بیماری می تواند منجر به رشد طبیعی در این افراد گردد.

بیمار در ۴ سالگی به علت اشکال در بلع به درمانگاه گوارش مراجعه می نماید که برای وی رادیوگرافی مری و معده با ماده حاجب و آندوسکوپی انجام شده و آشالازی (مری گشاد با باریک شدگی ناگهانی اسفنکتر تحتانی مری) تأیید می گردد. امکان مانومتري در مرکز فوق الذکر وجود نداشت. دیسفاژی کودک به دارو درمانی پاسخ مناسبی نداد و ولی با دیلاتاسیون پنوماتیک مری بهبودی نسبی در وضعیت بیمار مشاهده شد، بطوری که پس از آن افزایش نسبی در وزن بیمار ایجاد می گردد. در CT اسکن مغزی بیمار آتروفی کورتکس فروتوپاریتال گزارش شده است. هم اکنون که بیمار ۷ ساله می باشد، وزن ۱۲/۵ کیلوگرم دارد و قد وی ۹۶ سانتی متر است که کمتر از صدک ۳٪ می باشد. بیمار در ۷ سالگی قادر به نشستن و راه رفتن است اما تکلم تودماغی دارد. با توجه به نارسایی آدرنال، آشالازی و خشکی چشم سندرم Allgrove برای بیمار مطرح گردید.

جدول ۱: آزمایشات انجام شده در بیمار مورد معرفی

مقادیر نرمال		
۱۳۵-۱۴۵	۱۱۷ meq/lit	سدیم
۳/۵-۵/۵	۷/۲ meq/lit	پتاسیم
۰/۵-۳/۵	۰/۰۸ ng/ml	۱۷- هیدروکسی پروژسترون
۱۳۳- ۴۴۱	۱۰ ng/ml	دی هیدرواپی اندروسترون سولفات
۲۳-۵۰	۱۲ ng/ml	کورتیزول ۸ صبح
<۱۰	>۱۵۰۰ µg/ml	ACTH
۹۰-۱۱۰	۳۹ mg/dl	قند خون

بحث

سندرم Allgrove جزو سندرمهای مقاوم به ACTH بوده و با دو یا سه علامت شامل آشالازی، نارسایی آدرنال، عدم وجود اشک و نقایص عصبی و پوستی مشخص می شود (۲). میزان بروز بیماری نامشخص بوده و بیماری به صورت اتوزومال مغلوب با نفوذ متغیر منتقل می شود (۳). خشکی چشم علامت شایعی است که در شیرخوارگی رخ می دهد ولی به علت عدم توجه والدین و پزشک دیرتر تشخیص داده می شود. آشالازی معمولاً بین ۶ ماه تا ۱۶ سالگی اتفاق افتاده و از علل شایع پنومونی آسپیراتیو راجعه می باشد. در مورد بیمار ذکر شده تشخیص آشالازی در ۴ سالگی صورت گرفته است. نارسایی آدرنال به دو صورت زودرس و دیررس رخ می دهد. فرم زودرس بیماری در یک سالگی و فرم دیررس در دهه سوم روی می دهد. مواردی از مرگ ناگهانی ناشی از هیپوگلیسمی نیز گزارش شده است. در ۱۵٪ بیماران

References:

- Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, Macaulay JC. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of cardia and deficient tear production. *Lancet* 1978; **1**(8077): 1284-1286.
- Houlden H, Smith S, Carvalho M, Blake J, Mathias C, Wood N. Clinical and genetic characterization of families with triple A (Allgrove) syndrome. *Brain* 2000; **125**(12): 2681-2691.

3. Shah AM, Shah AN. Esophageal achalasia and alacrima in sibilings. *Indian Pediatrics* 2006; **43**(2): 161-163.
4. Aghajanzadeh M, Safarpoor F, Hydayati M, Kohssari M, Mashhour M, Suleiman A. Allgrove syndrome: report of cases and literature review. *Saudi J Gastroentology* 2006; **14**(26): 1- 4.
5. Brooks BP, Kleta R, Caruso R, Stuart C, Ludlow J, Stratakis CA. Triple A syndrome with prominent ophthalmic features and a novel mutation in the gene. *BMC Ophthalmology* 2004; **4**(7): 141-148.
6. Pedreira CC, Zacharin MR. Allgrove syndrome: when recognizable pediatrics disorder occurs in adulthood. *The Medical J Australia* 2004; **180**(2): 74-75.
7. Handschug K, Sperling S, Kim Y, Henning S, Clark A, Huebner A. Triple A syndrome is caused by mutations in AAAS, a new WD-repeat protein gene. *Human Molecular Genetics* 2001; **10**(3): 283-290.
8. Jacob A, Parames K, Kishore A. Two sibilings with allgrove's syndrome and extra pyramidal features. *Neurology India* 2003; **51**(2): 257-259.