

CASO CLÍNICO

Síndrome de Allgrove: reporte de un caso

Allgrove's syndrome: a case report

Oswaldo Martínez-Guzmán, Marco Pedro Hernández-Abrego, Cristina Villanueva-Mendoza

Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes", Asociación Para Evitar la Ceguera en México, Institución de Asistencia Privada, México, D.F., México.

Resumen

Introducción. El síndrome de Allgrove, también conocido como síndrome de triple A, es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por alacrima, acalasia e insuficiencia adrenal. Allgrove describió la entidad en hermanos con insuficiencia adrenal, acalasia y deficiente producción de lágrima. Actualmente se han agregado al cuadro clínico diversas alteraciones neurológicas y existe una gran variabilidad fenotípica en los casos reportados. El gen responsable ha sido identificado por Tullio-Pullet y col., y es responsable de la producción de una proteína denominada ALADIN.

Caso clínico. Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de 7 años de edad con deficiencia de lágrima, atrofia óptica y antecedente de acalasia. Hasta el momento no se ha demostrado insuficiencia adrenal.

Conclusión. Esta entidad es rara, algunos síntomas, principalmente los neurológicos y la insuficiencia adrenal, pueden ser tardíos, por lo que el oftalmólogo y el pediatra deben considerarla en pacientes con deficiente producción de lágrima o acalasia, además de datos sistémicos sugestivos de un síndrome.

Palabras clave. Insuficiencia adrenal; acalasia; alacrima; síndrome de Allgrove.

Summary

Introduction. Allgrove syndrome, also known as Triple A syndrome, is an autosomal recessive disorder characterized by adrenocorticotropin hormone (ACTH)-resistant adrenal insufficiency, achalasia and alacrima. Allgrove described siblings with isolated glucocorticoid failure, achalasia and defective tear production. It has also been associated with some neurologic abnormalities and there is a variable clinical presentation. The Triple A gene was identified by Tullio-Pullet et al and it is responsible for the production of a protein called ALADIN.

Case report. We report a 7 years old patient with alacrima, optic atrophy and achalasia. Until now he has not had adrenal insufficiency.

Conclusion. This entity is rare, some of the symptoms appear later in the development of the disease, including neurologic abnormalities and adrenal insufficiency. The ophthalmologist and the pediatrician must consider it in patients with alacrima or achalasia.

Key words. Adrenal gland hypofunction; adrenal insufficiency; achalasia; alacrima; Allgrove syndrome.

www.medigraphic.com

Solicitud de sobretiros: Dr. Oswaldo Martínez Guzmán, Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes", Asociación Para Evitar la Ceguera en México, Vicente García Torres Núm. 46, San Lucas Coyoacán, C.P. 04030, México, D.F., México.

Fecha de recepción: 21-02-2008.

Fecha de aprobación: 25-11-2008.

Introducción

El síndrome de Allgrove, también conocido como de triple A, fue descrito en 1978; es un padecimiento raro, autosómico recesivo, caracterizado por acalasia, alacrima, insuficiencia adrenal y anomalías neurológicas. La presentación clínica es variable y no siempre se observa el cuadro clásico, por lo mismo, el diagnóstico en algunos casos es tardío. La ausencia de lágrima es el signo más temprano y constante, sin embargo, la sintomatología producida por la acalasia puede ser el motivo para solicitar atención médica.¹⁻⁵

La insuficiencia adrenal puede presentarse en forma grave con una crisis hipoglucémica y muerte súbita, o bien en forma insidiosa con poca sintomatología sin la necesidad de tratamiento sustitutivo; esto usualmente ocurre en la primera década de la vida y se limita, en la mayoría de los casos, a deficiencia de glucocorticoides.^{6,7}

Otras características del síndrome son las manifestaciones neurológicas, con deterioro progresivo del sistema nervioso autónomo y periférico, así como alteraciones a nivel de sistema nervioso central. Estos datos neurológicos pueden presentarse tempranamente con déficit mental, microcefalia y trastornos de aprendizaje, o bien ser tardíos con amiotrofia bulboespinal, disartria, lenguaje nasal, ataxia, polineuropatía, debilidad muscular e hiperreflexia.⁷

Desde el punto de vista oftalmológico, además de la deficiencia de lágrima se describe queratoconjuntivitis sicca, alteraciones en los reflejos pupilares y atrofia óptica.^{5,7,8}

Desde 1996 se identificó el gen responsable en el cromosoma 12q13, y fue clonado por Tullio-Pullet y col.,⁹ denominándose el producto del gen "ALADIN".

Se presenta el caso de un paciente con antecedente de acalasia y alteraciones oculares consistentes en deficiencia de lágrima y atrofia óptica incipiente. Hasta el momento no se había documentado insuficiencia adrenal.

Presentación del caso clínico

Paciente masculino de siete años de edad, producto de la segunda gesta de un matrimonio consanguíneo (los padres son primos hermanos), que acudió a valoración oftalmológica por presentar ausencia de lágrima y ojo rojo bilateral de cuatro años de evolución. Al año de edad se le diagnosticó acalasia, requiriendo tratamiento quirúrgico; actualmente se controla con procinéticos y se realizan revisiones anuales endoscópicas.

A la exploración oftalmológica se encontró capacidad visual de 6/10 y presión intraocular de 15 mm Hg en ambos ojos, ortoposición en posición primaria de la mirada y movimientos extraoculares normales. Puntos lagrimales normales, conjuntiva con hiperemia leve (+), córnea transparente con queratitis punteada superficial inferior; iris y cristalino sin alteraciones, papila pálida del lado temporal y en forma bilateral (Figs. 1 y 2); el resto de la retina de aspecto normal.

Refracción: ojo derecho (OD) -0.25-3.50 x 180° y en ojo izquierdo (OI) +0.25-2.25 x 175°.

La prueba de Schirmer demostró deficiencia de lágrima en ambos ojos; ésta fue realizada sin anestesia, reportando en ambos ojos 3 mm, considerándose positiva.

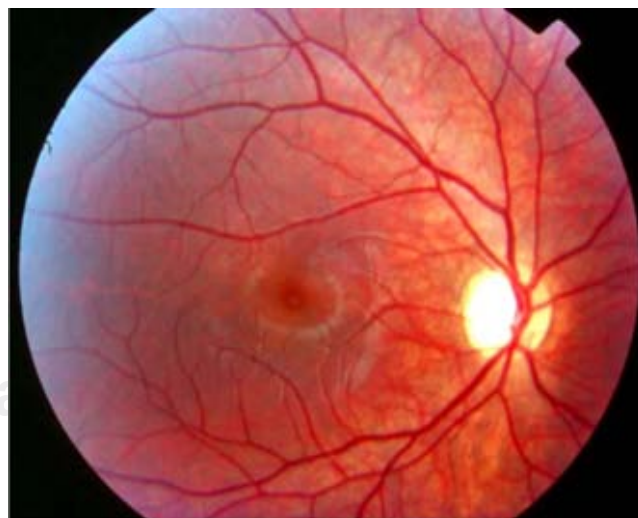


Figura 1. Fotografía de fondo de ojo derecho demostrando papila pálida en el lado temporal, cambios de coloración compatibles con atrofia óptica incipiente.



Figura 2. Fotografía de fondo de ojo izquierdo demostrando papila pálida del lado temporal, cambios de coloración compatibles con atrofia óptica incipiente.

Se realizaron potenciales visuales evocados y electrórretinograma. En los potenciales visuales evocados por *flash*, la respuesta fue asimétrica con disminución de amplitud en ambos ojos, indicando alteración en la vía visual.

Los potenciales visuales evocados por patrones reversibles mostraron respuesta no registrable en OD y en el OI subnormal, indicando anormalidad en la velocidad de conducción para ambos ojos.

El electrórretinograma demostró respuesta disminuida en todas sus fases (esta alteración se consideró secundaria al daño en la vía visual).

El estudio de resonancia magnética cerebral fue de características normales.

Se le han realizado en varias ocasiones pruebas funcionales adrenales con resultados normales.

Con los hallazgos clínicos y los estudios realizados se establecieron los diagnósticos oftalmológicos de deficiencia de lágrima (alacrima), queratitis secundaria y atrofia óptica incipiente.

Dada la asociación de acalasia y deficiencia de lágrima se consideró la posibilidad diagnóstica del síndrome triple A. Hasta el momento no se ha documentado insuficiencia adrenal.

Discusión

El síndrome de Allgrove o triple A es un padecimiento poco frecuente caracterizado por acalasia, alacrima e insuficiencia adrenal. También se ha asociado en forma variable con daño neurológico progresivo, involucrando tanto al sistema nervioso central como al periférico y autónomo. La presentación clínica es muy variable, aún en individuos dentro de una misma familia.

La acalasia se presenta en 75% de los pacientes y constituye el principal motivo de consulta médica, las manifestaciones de ésta son variables, con disfagia o síntomas de reflujo gastroesofágico. Por otra parte, la insuficiencia adrenal puede presentarse gradualmente durante los primeros 10 años de vida, incluso una vez que se han identificado la alacrima y la acalasia; también se ha descrito que puede ocasionar episodios graves de hipoglucemia.^{7,8}

La alacrima ha sido reportada como el dato más constante y temprano de esta entidad, de la misma manera como se presentó en el paciente. La prueba de Schirmer confirmó la deficiente producción de lágrima. Mullaney y col.³ describieron, en pacientes con esta enfermedad, la presencia de glándulas lagrimales pequeñas mediante estudios de imagen. Por otro lado, la producción de lágrima tiene un control parasimpático y se ha considerado que la deficiencia de la misma puede ser consecuencia de una disregulación del sistema nervioso autónomo.³⁻⁵

Otro hallazgo importante en el paciente fue la presencia de atrofia óptica y, aunque no ocasiona un déficit visual importante, sí se pudo correlacionar con las pruebas electrofisiológicas que mostraron una respuesta alterada en relación con daño en la vía visual. Con este hallazgo de atrofia óptica se documenta una de las manifestaciones neurológicas descritas en el síndrome de Allgrove o de triple A. Otras manifestaciones neurológicas reportadas son: debilidad muscular, pie *cavus*, signo de Babinski, hipotensión postural, anisocoria, disritmia cardíaca y alteraciones en la sudoración.⁷

El paciente fue tratado inicialmente con lubricantes, y posteriormente se decidió realizar un taponamiento de los puntos lagrimales, con lo cual ha disminuido la sintomatología ocasionada por la deficiencia de lágrima.

En el período pre y postquirúrgico, se realizaron determinaciones de ACTH y cortisol por la posible manifestación de una crisis adrenal como consecuencia del estrés. Hasta el momento no se han encontrado alteraciones en estas pruebas.

Debido a la variabilidad en la presentación clínica, Pedreira y Zacharin¹⁰ han sugerido las siguientes claves para el diagnóstico de esta entidad:

a) Sospecha clínica de insuficiencia adrenal y acalasia en un paciente pediátrico o adulto.

b) Alacrima, este dato usualmente depende del interrogatorio directo en cuanto a deficiente producción de lágrima.

c) Disfunción neurológica; ante la combinación de disfunción neurológica y acalasia es necesario interrogar sobre síntomas de insuficiencia adrenal.

El síndrome de triple A o de Allgrove es una entidad rara, el cuadro clínico no siempre se presenta con la triada clásica y algunos síntomas, principalmente los neurológicos y la insuficiencia adrenal, pueden ser tardíos, por lo que el oftalmólogo y el pediatra deben conocerla y considerarla en pacientes con deficiente producción de lágrima o acalasia, y datos sistémicos sugestivos de un síndrome.

Referencias

1. Shah A, Shah A. Esophageal achalasia and alacrima in siblings. *Indian Pediatr.* 2006; 43: 161-3.
2. Bharadia L, Kalla M, Sharma SK, Charan R, Gupta JB, Khan F. Triple A syndrome. *Indian J Gastroenterol.* 2005; 24: 217-8.
3. Mullaney PB, Weatherhead R, Millar L, Ayyash II, Ayberk H, Cai F, et al. Keratoconjunctivitis sicca associated with achalasia of the cardia, adrenocortical insufficiency, and lacrimal gland degeneration. *Ophthalmology.* 1998; 105: 643-50.
4. Sellami D, Bouacida W, Frikha F, Triki C, Ben Zina Z, Ben Salah S, et al. Syndrome d'Allgrove: a propos d'une famille. *J Fr Ophthalmol.* 2006; 29: 418-21.
5. Babu K, Murthy KR, Babu N, Ramesh S. Triple A syndrome with ophthalmic manifestations in two siblings. *Indian J Ophthalmol.* 2007; 55: 304-6.
6. Prpic I, Huebner A, Persic M, Handschug K, Pavietic M. Triple A syndrome: Genotype. Phenotype assessment. *Clin Genet.* 2003; 63: 415-7.
7. Brooks BP, Kleta R, Stuart C, Tuchman M, Jeong A, Stergiopoulos SG, et al. Genotypic heterogeneity and clinical phenotype in triple A syndrome: A review of the NIH experience 2000-2005. *Clin Genet.* 2005; 68: 215-21.
8. Brooks BP, Kleta R, Caruso RC, Stuart C, Ludlow J, Stratakis CA. Triple-A syndrome with prominent ophthalmic features and a novel mutation in the AAAS gene: A case report. *BMC Ophthalmol.* 2004; 4: 1-7.
9. Tullio-Pullet A, Salomon R, Hadj-Rabia S, Mugnier C, de Laet MH, Chaouachi B, et al. Mutant W-D repeat protein in triple A syndrome. *Nat Genet.* 2000; 26: 332-5.
10. Pedreira CC, Zacharin MR. Allgrove syndrome: When a recognizable paediatric disorder occurs in adulthood. *MJA.* 2004; 180: 74-5.