

## Síndrome de Allgrove

### Informe de un caso

Rebeca Ivonne González-Rodríguez<sup>a</sup>, Margarita Serrano-Mendoza<sup>a</sup>, Álvaro José Montiel-Jarquín<sup>b,c</sup>, Iván Alvarado-Ortega<sup>b</sup>, Rodolfo Gregorio Barragán-Hervella<sup>b,c</sup>

### Resumen

**Antecedentes:** El síndrome de Allgrove fue descrito en 1978; es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por las tres A: acalasia, alacrimia e insuficiencia adrenal. El gen alterado es el AAAS, que codifica la proteína ALADIN.

**Caso clínico:** Mujer de 17 años de edad, a los 18 meses, cursó con alacrimia que ocasionó úlceras corneales, zonas hiperpigmentadas en pliegues y niveles de hormona adrenocorticotropa (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) en 2.1 µg/d, cortisol basal de 3.6 µg/dl. A los 5 años de edad la tomografía axial computarizada (TAC) mostró suprarrenales apenas visibles, y la electromiografía reportó neuropatía motora tipo axonal. A los 7 años inició con crisis convulsiva, disfagia a sólidos y el esofagograma baritado reportó dilatación esofágica inferior, la manometría esofágica confirmó aumento de la



Foto: Archivo

presión del esfínter esofágico inferior, relajación incompleta y aperistalsis del cuerpo esofágico. Se realizó cardiomiotomía de Heller y funduplicatura parcial anterior por laparoscopia, y se mostró mejoría clínica.

**Discusión:** El síndrome de Allgrove es una enfermedad que va apareciendo durante la infancia temprana, cursa con alacrimia, acalasia e insuficiencia adrenal. Esto coincide con lo presentado en esta paciente. El tratamiento es con esteroides así como con el manejo quirúrgico de la acalasia con buenos resultados.

**Palabras clave:** Síndrome de Allgrove, alacrima, acalasia, insuficiencia adrenal.

### Allgrove syndrome. A case report

#### Abstract

**Background:** Allgrove syndrome was described in 1978, it is an autosomal recessive disorder characterized by the triple A: Achalasia, Alacrima and Adrenal insufficiency. The AAAS is the altered gene encoding the protein ALADIN.

<sup>a</sup>Coordinación de Educación e Investigación en Salud. Hospital General de Zona No. 20. Instituto Mexicano del Seguro Social. Puebla, Puebla.

<sup>b</sup>Jefatura de División de Investigación en Salud. Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Traumatología y Ortopedia de Puebla. Instituto Mexicano del Seguro Social. Puebla, Puebla.

<sup>c</sup>Académico. Academia Nacional de Educación Médica. Ciudad de México.

Correspondencia: dralmoja@hotmail.com

Recibido: 23-septiembre-15. Aceptado: 20-abril-16.

**Case report:** A 17 years old female, who presented alacrima corneal ulcers at 18 month, hyperpigmentation areas, and ACTH levels in 2.1 g / d, basal cortisol of 3.6 mg/dl. At 5 years old she showed adrenal hypogenesia, electromyography reported axonal motor type neuropathy. At 7 years old, she began with seizure, dysphagia to solids, barium esophagogram reported lower esophageal dilation, esophageal manometry confirmed increased pressure of the lower esophageal sphincter, aperistalsis, and esophageal body incomplete relaxation. Heller cardiomyotomy and partial anterior fundoplication laparoscopically was performed, showing clinical improvement.

**Discussion:** Allgrove Syndrome is a disease that will appear in early childhood, present with alacrima, achalasia and adrenal insufficiency. This coincides with what is presented in this patient; steroids are the medical treatment and achalasia must be resolved by surgery, with good results

**Key Words:** Allgrove syndrome, alacrima, achalasia, adrenal insufficiency.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Allgrove es una enfermedad autosómica recesiva rara, que inicia en la primera década de la vida. Es secundaria a la mutación del cromosoma 12q13<sup>1</sup>. Se manifiesta clínicamente con alacrimia, acalasia e insuficiencia adrenal, por lo que también se le llama, síndrome triple A<sup>2</sup>.

Se presentan complicaciones propias de la alacrimia: queratoconjuntivitis seca, atrofia glandular, úlceras corneales, entre otras<sup>3</sup>; la acalasia tiende a ser progresiva, sin permitir el paso del bolo alimenticio, culminando en desnutrición crónica<sup>4</sup>. La insuficiencia adrenal afecta de manera sistémica; su producción de esteroides es limitada, lo que llega a ocasionar hiperpigmentación de tegumentos, fatiga y adinamia<sup>5</sup>.

## CASO CLÍNICO

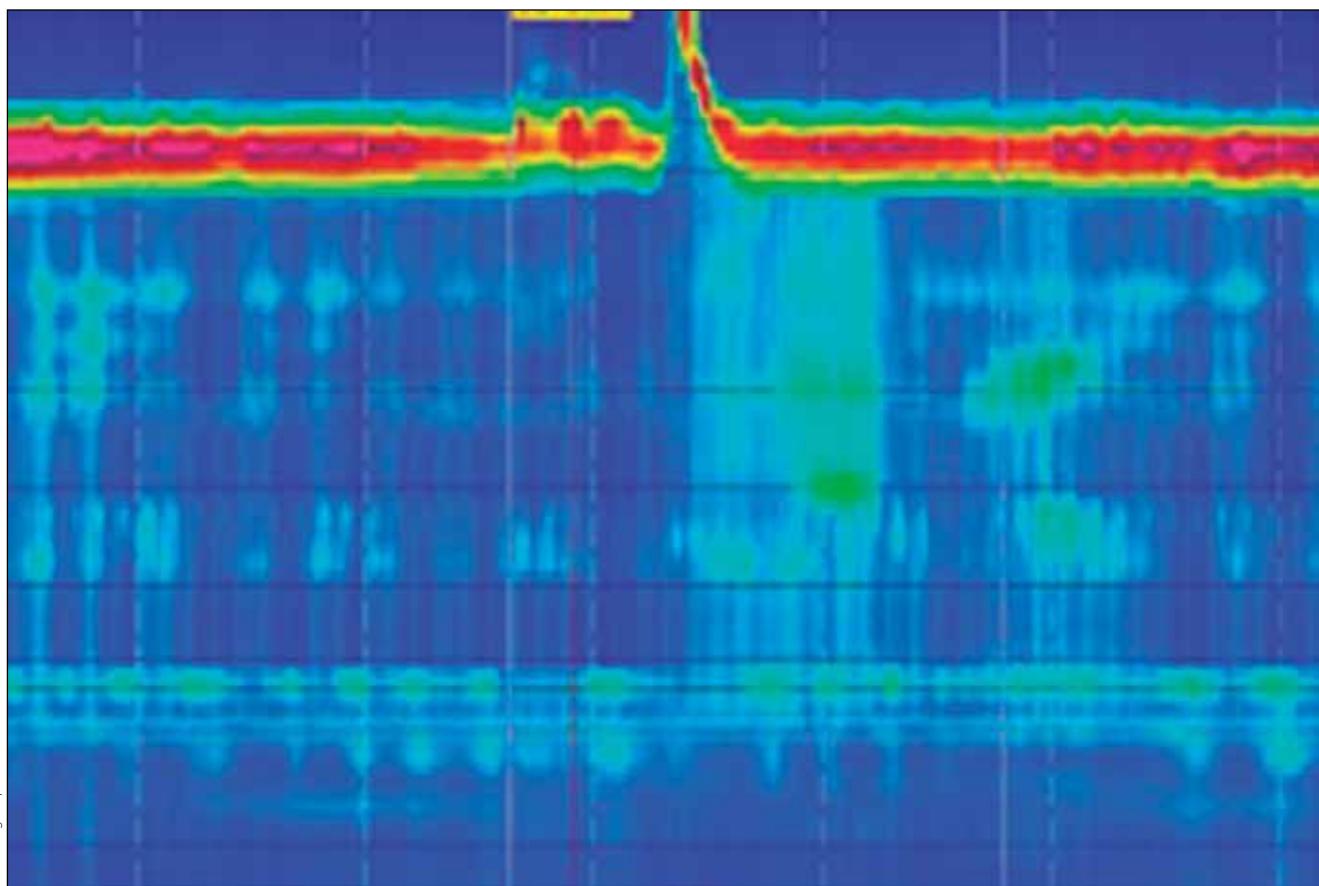
Paciente mujer de 17 años de edad. Antecedentes familiares: hermano que falleció a los 3 años de edad por probable encefalitis viral e hiperpigmentación en mucosas, y padres sin consanguinidad. Antecedentes personales: producto de la segunda gesta, embarazo y partos normoevolutivos, a término, desarollo psicomotor normal, presentó úlceras



**Figura 1.** Serie esofagogastroduodenal con presencia de dilatación en el tercio distal, disminución de la relajación del esfínter esofágico inferior, signo en punta de lápiz, que sí permite el paso de material de contraste hacia estómago.

corneales a los 18 meses de edad y fue tratada con lubricante y esteroide ocular, sin mejoría clínica. A los 5 años de edad se le diagnosticó alacrimia e hiperpigmentación en zonas de flexión (unión interfalángica proximal, codos, rodillas y tobillos), agenesia bilateral de suprarrenales y renal izquierda por tomografía axial computarizada (TAC); cortisol basal (3.6 µg/dL) y cortisol después de estimulación con hormona adrenocorticotropa (ACTH) (2.1 µg/dL), lo que confirmó el diagnóstico de insuficiencia adrenal, se manejó con terapia sustitutiva esteroidea a 12 mg/m<sup>2</sup>/SC) por probable diagnóstico de síndrome de Allgrove; 5 meses después presentó crisis convulsiva tipo tónico-clónica generalizada, de 1 minuto de duración, asociada a crisis hipoglucémica, clínicamente con disartria y debilidad muscular (4/5). La TAC de cráneo resultó sin alteraciones anatómicas y, la electromiografía, con neuropatía motora tipo axonal; se manejó con anticonvulsivantes, con mejoría parcial por falta de apego terapéutico, y se incrementó la dosis de esteroide a 15 mg/m<sup>2</sup>/SC. Un año después, presentó disfagia a sólidos, ganancia ponderal mínima y desnutrición crónica. Se le solicitó una serie esófagogastroduodenal, la cual mostró esófago dilatado en tercio distal y signo en "punta de lápiz" (**figura 1**). Se procedió a tomar

Foto: Otorgada por los autores



**Figura 2.** Manometría de alta resolución, en la cual se encuentra esfínter esofágico inferior con presión aumentada y relajación incompleta, aperistalsis del cuerpo esofágico y coordinación faringoesofágica normal.

manometría esofágica, que confirmó un aumento de la presión en esfínter esofágico inferior, relajación incompleta, aperistalsis del cuerpo esofágico compatible con acalasia tipo 1 (**figura 2**); se le realizó cardiomiotomía de Heller y funduplicatura parcial anterior por laparoscopia, y la paciente tuvo mejoría de la sintomatología digestiva.

A los 12 años de edad presentó estatura baja; se solicitó la determinación de hormona de crecimiento, la cual tuvo un resultado de deficiencia parcial; se administró somatotropina por 1 año 9 meses, hasta que alcanzó una talla final semejante a la referencia familiar. Actualmente se maneja con sustitución esteroidea a 20 mg/m<sup>2</sup>/SC, y la endoscopia superior mostró gastritis leve. La paciente cumplió con todos los datos clínicos de síndrome de Allgrove o síndrome AAA.

## DISCUSIÓN

El diagnóstico de síndrome de Allgrove (triple A) es una enfermedad autosómica recesiva rara, caracterizada por insuficiencia adrenal congénita debida a resistencia a la ACTH, acalasia y alacrimia. Es occasionado por el gen achalasia-addisonianism-alacrima síndrome (AAAS) que codifica a la proteína denominada ALADIN<sup>1</sup>, conlleva alteraciones neurológicas, y se han reportado casos de dos hermanos con polineuropatía, enfermedad de Parkinson y demencia<sup>2</sup>. Dentro de los antecedentes heredofamiliares, un hermano de la paciente cursó con anomalías neurológicas e hiperpigmentación, y falleció sin diagnóstico, por lo que no se descarta que haya cursado con síndrome de Allgrove.

Los síntomas iniciales se manifiestan en la infancia temprana, el primer síntoma es la presencia

de alacrimia, como en esta paciente, que se manifestó desde los 18 meses de edad, con úlceras corneales; otras manifestaciones oftálmicas incluyen queratoconjuntivitis seca, atrofia glandular lacrimal, anomalías pupilares, ambliopía y atrofia óptica<sup>3</sup>. La presencia de acalasia se le diagnosticó en la infancia (8 años). Al comparar este dato con la literatura médica internacional, se encontró que la acalasia generalmente se presenta en la vida adulta en un 75% de los casos<sup>4</sup>, se puede asociar con infecciones virales, degradación neuronal, enfermedades autoinmunitarias, hereditarias o idiopáticas; el diagnóstico se hará con los datos de disfagia y vómito, y en el esofagograma con bario se observará el estrechamiento en la unión esófagogástrica (signo de punta de lápiz)<sup>5</sup>.

El tratamiento de la acalasia se realiza con dilatación neumática, pero si persiste, se procede a la miotomía quirúrgica, como en el caso de la paciente, a quien se le realizó cardiomiotomía de Heller, lo que permitió una alimentación adecuada así como resolución de la desnutrición crónica<sup>6</sup>. La insuficiencia adrenal se manifiesta clínicamente por incremento en la debilidad muscular, letargia, hiperpigmentación en la piel (unión interfalángica proximal, codos, rodillas y tobillos) y en los pliegues palmares, datos que también presentaba la paciente.

Se ha descrito también que los pacientes con este síndrome pueden cursar con hipotensión y lenguaje nasal, los cuales no se presentaron en este caso. El diagnóstico de laboratorio se da por el aumento de la cantidad de ACTH (normal: < 20 pmol/l) y del nivel basal de cortisol bajo a las 08:00 h (normal: 200-750 nmol/l); nuestra paciente reportó ACTH de 272.71 pmol/l (2.1 µg/dl) y cortisol de 99.32 nmol/l (3.6 µg/dl), por lo que se confirmó el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal<sup>7,8</sup>.

Se inició la terapia con esteroide para compensar su déficit, la producción de cortisol en niños es de 6 a 7 mg/m<sup>2</sup>/día, por lo que se prefiere que el remplazo se inicie a una dosis de 10 a 20 mg/m<sup>2</sup>/día dividida en 3 dosis; aunque es difícil optimizar la dosis perfecta, por las comorbilidades que presenta nuestra paciente, pero se inició el tratamiento con esteroides calculado a 12 mg/m<sup>2</sup>/día hasta los 20mg/m<sup>2</sup>/día, lo que la mantuvo controlada<sup>9</sup>.

El síndrome de Allgrove es una enfermedad autosómica recesiva, secundaria a la mutación del cromosoma 12q13. Se manifiesta con alacrimia, acalasia e insuficiencia adrenal. Se presentan complicaciones propias de la alacrimia: queratoconjuntivitis seca, atrofia glandular, úlceras corneales; la acalasia tiende a ser progresiva, culminando en desnutrición crónica. La insuficiencia adrenal afecta de manera sistémica y su producción de esteroides es limitada, lo que llega a ocasionar hiperpigmentación de tegumentos, fatiga y adinamia.

La paciente presentó los 3 criterios diagnósticos (alacrimia, acalasia, insuficiencia adrenal) para considerar el diagnóstico de síndrome de Allgrove, a pesar de no emplear el diagnóstico genético. ●

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cho AA, Jin-Yang K, Bae Y, Yil-Bahk Y, Kim E, Lee H, et al. Tissue-specific expression and subcellular localization of ALADIN, the absence of which causes human triple A syndrome. *Exp Mol Med*. 2009;41(6):381-6.
- Bizarrí C, Benevento D, Terzi C, Huebner A, Cappa M. Triple A (Allgrove) síndrome: an unusual association with syringomyelia. Case report. *Italian J Pediatr*. 2013;39:39.
- Babu K, Murthy KR, Babu N, Ramesh S. Triple A syndrome with ophthalmic manifestations in two siblings. *Indian J Ophthalmol*. 2007;55:304-6.
- Capataz-Ledesma M, Méndez-Pérez P, Rodríguez-López R, Galán-Gómez E. Síndrome de Allgrove (triple A). Hallazgo de una mutación no descrita en el AAAS. *An Ped*. 2013;78(2):109-12.
- Bashar S, Mamillapalli C. Achalasia in a Patient with Polyglandular Autoimmune Syndrome Type II. *Case Rep Gastro*. 2015;9: 60-164.
- Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Achalasia. *Am J Gastro*. 2013;1-12.
- Pedreira CC, Zacharin MR. Allgrove síndrome: when a recognizable paediatric disorder occurs in adulthood. *MJA*. 2004;180:74-5.
- Ozer AB, Erchan OL, Sumer C, Yildizhan O. Administration of Anesthesia in a Patient with Allgrove Syndrome. *Case Reports in Anest*. 2012;1-3.
- Ten S, New M, Maclare N. Addison's disease 2001, Clinical Review 130. *J Clinic Endo & Met*. 2001;86(7):2909-22.