تظاهرات سندرم آلگرو (Allgrove Syndrome) بدنبال اسهال و استفراغ

نادره طائی[1]، فرزانه عباسی[2]،فریبا طرهانی[1]
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 درسال۱۹۷۸ 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 درتعدادی 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

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-03]

مقدمه

سندرم آلگرو(Allgrove Syndrome)یا نقص گلوکوکورتیکوئید فامیلی یا سندرم تریپل آ(Syndrome Tripple A)یک نقص ژنتیکی نادر است که به صورت توارث اتوزوم مغلوب انتقال می‌یابد(۱). اولین‌بار در سال ۱۹۷۸ توسط آلگرو و همکارانش در دوفرزند 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 دراغلب 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 وآلدوسترون 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 قرارمی‌گیرد. 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 نمی-گردد 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. لب های شیرخوار ترک‌دار بود و کف دست‌هاو پاها زبر و پوسته پوسته بود .در معاینه قلب و ریه‌ها و شکم نکته مهمی نداشت.

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

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

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-03]

Endomysial Abو Anti Geliadin Ab منفـی بودنـد. سطح سرمی اسیدهای چرب با زنجیر بسیار بلنـد نیـز طبیعـی بود. دربررسی ازوفاگوگرام با باریم آشالازی مری و با انجام تست Schirmer فقدان اشک نیز اثبات گردید.

بیمار با تشخیص سندرم آلگـرو تحـت درمـان بـا آمپـول هیـدروکورتیزون بـا دوز ۳۰ mg/ m^2/ day جهـت نارسـایی آدرنال تحت درمان قرار گرفت و پس از ترخیص از بیمارسـتان روی درمان قرص هیدروکورتیزون بـا دوز ۱۵ mg/ m^2/ day در سه دوز منقسم قرار گرفت .درمان آشالازی بـا دیلاتاسـیون مری انجام گرفت. برای خـشکی چـشم قطـره اشـک مـصنوعی تجویز شـد .پـس از شـش مـاه از درمـان در آزمایـشات سـطح ACTH تا حد ۳۰ پیکومول در لیتر کاهش یافت و در معاینه پیگمانتاسیون پوست بطور واضح کاهش یافته بود. یکسال پـس از درمان سطح ACTH به حد ۲۰ پیکومـول در لیتـر نـزول کرده و پوست کودک بطور واضح روشن شده بود.



بیمار در زمان شیرخوارگی



بیمار در زمان بروز علائم- سن ۲ ساله



یک سال پس از درمان

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-03]

بحث و نتیجه‌گیری

درسال۱۹۷۸ الگرو و همکارانش دو فرزند از دو خانواده غیرفامیل که نقص ایزوله گلوکوکورتیکوئید و آشالازی 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 می‌رسد (۲و۳). بیماری در هر دوجنس به یک نسبت بروز می‌کند و شیوع بیماری ناشناخته است(۲و۳). احتمال تکرار بیماری درباردارى‌های بعدی۲۵٪ می‌باشد(۳). فقدان اشک اولین و ثابت‌ترین یافته در سندرم آلگرو است که در ابتدای شیرخواری وجود دارد ولی اغلب توسط والدین و پزشکان مورد توجه قرار نمی‌گیرد(۲و۳). 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 مینرالوکورتیکوئیدنیز دیده می‌شود(۴). درگیری‌های عصبی شامل عقب‌ماندگی ذهنی،کری،آتاکسی ،اختلال تکلم و اختلال عصبی حرکتی(۶-۳)، 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(۶-۳). درگیری پوست در۶۰-۲۸ ٪ 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 یافته‌های کلیدی تشخیصی بیماری است که در پدر بزرگ و مادر بزرگ‌های مبتلایان بدون علائم دیگر گزارش شده است(۹).تشخیص بیماری با سطح بسیار پایین کورتیزول پلاسما و سطح افزایش یافته کورتیکوتروپین داده می‌شود و مبتلایان در پاسخ به کورتیکوتروپین صناعی افزایش مناسب کورتیزول نشان نمی‌دهند 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 کروموزوم12q13است(۵-۳). پاتولوژی بیماری کاهش پیشرونده عملکرد سیستم کولینرژیک را مطرح می‌کند(۶).نواقص ملکولی متعددی برای توضیح پاتولوژی بیماری مطرح شد. ابتدامیگان و همکارانش نقص گیرنده کورتیکوتروپین رادر سطح سلول‌های آدرنال توضیح دادند(۱۰) پس از آن اسمیت و همکارانش نقص گیرنده‌های کورتیکوتروپین رادر سطح لنفوسیت‌ها گزارش کردند(۱۱) با توجه به تنوع تظاهرات کلینیکی در مبتلایان احتمال شکستگی ژن‌های مجاور در بیماران مطرح گردید(۱۲) وپس از آن موتاسیون ژن AAAS مسئول بروز علائم سندرم آلگرو پیدا شد، این ژن پروتئینی بنام ALADIN را کد می‌کند (۱۳).پروتئینALADIN بطور طبیعی درمجموعه منافذ هسته سلول (Nuclear Pore Complex) قرار دارد که نقش انتقال پیام از هسته به سیتوپلاسم سلول را عهده دار است وبطور مخصوص در تنظیم عملکرد سلولهای آدرنال و سلول‌های عصبی موثر است(۱۳).در سندرم آلگرو و بدنبال موتاسیون ژن AAAS ، پروتئین ALADIN به جای هسته سلول، در سیتوپلاسم سلول دیده می‌شود واین تغییر مکانی منجر به تغییر عملکرد این پروتئین و اختلال در انتقال مواد از هسته به سیتوپلاسم سلول می‌شود(۱۳). نزدیک به۳۰ جهش متفاوت در مبتلایان منجر به تنوع فنوتیپ و ژنوتیپ در بیماران شده است(۱۴).در سال ۲۰۰۰ نزدیکی ژن AAAS به مجموعه ژن‌های کراتین تیپ ۲ دلیل منطقی برای یافته‌های

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-03]

پوستی متفاوت در بیماران مبتلا را مطرح کرد(۱۵) .درمان مبتلایان براساس جایگزینی کورتیکواستروئید برای درمان نارسایی آدرنال می‌باشد که منجر به بهبود علائم و کاهش رنگدانه پوستی، بهبود روند رشد، بهبود علائم عصبی و پوستی در مبتلایان می‌گردد(۴-۲و۶). استفاده از قطره اشک مصنوعی برای جلوگیری از خشکی و زخم قرنیه وگشاد کردن انتهای تحتانی مری یا میوتومی هالر برای درمان آشالازی در برنامه درمانی مبتلایان قرار دارد(۶-۲).

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-03]

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 Pediat. 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: Pediat Endocr 2008 .pp: 444-500. . 3thed, Philadelphia, W. B. Saunders
5. Etemadyfar F, Khodabandehlou R. neurogical 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 Pediat: 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, EastonD, 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.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-03]

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.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-03]