

Barbara Rybus-Kalinowska^{1,2}, Mariusz Kalinowski³, Beata Łabuz-Roszak¹,
Brygida Adamek¹, Bogumiła Wójcik-Niklewska⁴, Jakub Warakomski⁵, Lidia Hyla-Klekot²

Received: 21.06.2018
Accepted: 28.09.2018
Published: 31.12.2018

Zaburzenia wydzielania łez jako pierwszy objaw zespołu Allgrove'a u dwojga rodzeństwa

Impaired tear secretion as the first symptom of triple A syndrome in two siblings

¹ Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Bytom, Polska

² Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii, Zespół Szpitali Miejskich, Chorzów, Polska

³ Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Transplantologii, Chirurgii Naczyniowej i Endowaskularnej, Wydział Lekarski w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zabrze, Polska

⁴ Klinika Okulistyki Dziecięcej, Katedra Okulistyki, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice, Polska

⁵ Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Wydział Lekarski w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zabrze, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Barbara Rybus-Kalinowska, Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych, Wydział Zdrowia Publicznego, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Piekarska 18, 41-902 Bytom, tel.: +48 32 397 65 45, faks: +48 32 397 65 37, e-mail: markal13@gmail.com

Streszczenie

Zespół Allgrove'a jest rzadko występującym, uwarunkowanym genetycznie zespołem chorobowym, dziedziczonym autosomalnie recesywnie. Charakteryzuje się triadą objawów: alakrimią, niewydolnością kory nadnerczy i achalazją przełyku. U pacjentów z tym schorzeniem opisano również zanik nerwu wzrokowego oraz szereg zaburzeń neurologicznych. Od pierwszego opisu Allgrove'a w 1978 roku w literaturze przedstawiono około 100 przypadków tego zespołu. W niniejszej pracy omówiono przypadek rodzeństwa, u którego rozpoznano zespół Allgrove'a. U 6-letniej dziewczynki wystąpiły niewydolność kory nadnerczy, polineuropatia aksonalno-demyelinacyjna oraz achalazja przełyku, natomiast u 3-letniego brata wykazano nieprawidłową rezerwę nadnerczową. U obojga dzieci występowało zjawisko braku łez podczas płaczu.

Słowa kluczowe: zespół Allgrove'a, dziecko, suche oko

Abstract

Triple A syndrome is a rare, autosomal recessive disease. It is characterised by a triad of symptoms: alacrima, adrenocortical insufficiency and oesophageal achalasia. Atrophy of the optic nerve and a number of neurological disorders also occur in patients with this syndrome. Only about one hundred cases have been described in the literature since the first description by Allgrove in 1978. This paper presents a case report of siblings diagnosed with triple A syndrome. A 6-year-old girl developed adrenocortical insufficiency, axonal-demyelinating polyneuropathy and oesophageal achalasia, while her 3-year-old brother showed an abnormal adrenal reserve. Both children presented with the lack of tears during crying.

Keywords: triple A syndrome, child, dry eye

WSTĘP

Zespół Allgrove'a (*alacrimia, achalasia, addisonianism, AAA*) charakteryzuje się współwystępowaniem alakrimii (zaburzenie wydzielania lub całkowity brak wytwarzania łez), achalazji przełyku oraz nietypową, pierwotną niewydolnością kory nadnerczy. Rozwój objawów spowodowany jest mutacją genu *AAAS* zlokalizowanego na chromosomie 12. (12q13), dziedziczną autosomalnie recesywnie. Częstość występowania tego zespołu ocenia się na 1 przypadek na milion mieszkańców na rok. Objawy pojawiają się zazwyczaj we wczesnym dzieciństwie. U większości osób występują wszystkie wymienione składowe, chociaż u niektórych tylko dwie – nie zawsze równoczasowo⁽¹⁾. Pierwszym zauważalnym objawem jest zazwyczaj alakrimia, aczkolwiek w niektórych przypadkach zespół ma przebieg bezobjawowy⁽²⁾.

OPIS PRZYPADKÓW

Sześćoletnia dziewczynka i jej 3-letni brat zgłosili się z rodzicami do poradni okulistycznej. Powodem skierowania była informacja, że od urodzenia dzieci nie wydzielają łez podczas płaczu. Zwrócono uwagę na ten objaw podczas hospitalizacji dziewczynki, która trafiła do oddziału pediatrycznego z powodu ciężkiej hipoglikemii ketotycznej. W toku przeprowadzonych badań diagnostycznych rozpoznano u niej pierwotną niewydolność kory nadnerczy oraz polineuropatię aksonalno-demielinizacyjną. U brata dziewczynki wykazano nieprawidłową rezerwę nadnerczową – aktualnie bez manifestacji klinicznej. U obojga dzieci włączono doustne leczenie hydrokortyzonem. Całokształt obrazu klinicznego pozwolił na wysunięcie podejrzenia zespołu Allgrove'a. Diagnostyka molekularna sekwencji kodującej genu *AAAS* wykazała obecność mutacji p.Ser263Pro potwierdzającą rozpoznanie wstępne. U dzieci mutacja występuje w układzie homozygotycznym, natomiast u obojga rodziców potwierdzono status bezobjawowego nosicielstwa patogennej mutacji p.Ser263Pro.

W badaniu w poradni okulistycznej dzieci nie skarżyły się na żadne dolegliwości. W badaniu okulicznym u obojga dzieci stwierdzono prawidłową ostrość wzroku do dali: oka prawego (OP) i lewego (OL) = 1,0. Podczas badania przedniego odcinka wykonano badanie czasu przerwania filmu łzowego, który wynosił poniżej 5 s. Nie wykonano testu Schirmera ze względu na brak współpracy dzieci podczas badania. W badaniu przedniego odcinka nie wykazano nieprawidłowości, poza meniskiem łzowym, którego wysokość wynosiła poniżej 1 mm i który miał przebieg przerywany. Dno OP i OL wykazywało prawidłowy obraz. U dziewczynki wykonano badanie OCT (*optical coherence tomography* – optyczna koherentna tomografia) nerwu wzrokowego, gdzie wykazano niewielkie zaniki włókien nerwowych zarówno w oku prawym, jak i lewym. Na podstawie przeprowadzonego badania rozpoznano u dzieci cechy suchego oka i włączono leczenie w postaci kropli nawilżających.

Po kilku miesiącach dzieci zgłosiły się do poradni okulistycznej w celu rutynowej kontroli. Przed wizytą kontrolną miała miejsce kolejna hospitalizacja dziewczynki – tym razem ze względu na zgłaszane objawy zaburzeń połykania. Wyniki wykonanych badań potwierdziły achalazję przełyku. Tym samym u pacjentki nastąpiła manifestacja wszystkich składowych zespołu Allgrove'a. Rodzeństwo objęte jest opieką poradni okulistycznej, neurologicznej, gastroenterologicznej i endokrynologicznej.

OMÓWIENIE

Allgrove w 1978 roku po raz pierwszy opisał dwie pary rodzeństwa z niewydolnością kory nadnerczy, achalazją przełyku i alakrimią. Połączenie tych trzech objawów znane jest jako zespół Allgrove'a lub zespół Triple A⁽¹⁾. Zazwyczaj bywa rozpoznawany przed 10. rokiem życia, opisywano jednak wiele przypadków, które rozpoznano dopiero u osób dorosłych. Konfiguracja i nasilenie poszczególnych objawów występuje z różną częstotliwością, czasami pojawiają się tylko dwa spośród trzech głównych objawów. Do tej pory na całym świecie opisano około 100 pacjentów z tym zaburzeniem. W 1996 roku Weber i wsp. zlokalizowali gen odpowiedzialny za wystąpienie objawów zespołu Allgrove'a na chromosomie 12q13⁽³⁾. Gen koduje białko ALADIN, które odgrywa rolę w homeostazie redox w ludzkich komórkach nadnerczy i hamuje steroidogenezę. Mutacja skutkuje zamianą seryny na prolinę w pozycji 263 łańcucha aminokwasów w białku, a w konsekwencji utratą jego funkcji⁽⁴⁾.

Jednym z kluczowych objawów zespołu Allgrove'a jest zaburzenie produkcji łez. W populacji pediatrycznej objawy związane z zaburzeniem powstawania filmu łzowego pojawiają się znacznie rzadziej niż u dorosłych. Niewiele jest danych na temat częstości występowania zespołu suchego oka (ZSO) w populacji osób poniżej 18. roku życia⁽⁵⁾. Zespół suchego oka może wystąpić u dzieci z zespołem Sjögrena, chorobą „przeszczep przeciwko gospodarzowi”, młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów, rodzinną dyzautonomią, cukrzycą, zespołem Stevensa–Johnsona czy właśnie zespołem Allgrove'a. Inne przyczyny suchego oka u dzieci obejmują systemowe stosowanie leków przeciwhistaminowych czy retinoidów⁽⁶⁾. Jednym z kluczowych objawów zespołu Allgrove'a jest zaburzenie produkcji łez, dlatego podczas badania okulistycznego ważna jest próba oceny filmu łzowego i aparatu ochronnego gałki ocznej. Diagnostyka ZSO u dzieci jest trudna ze względu na brak pełnej współpracy podczas badania. Dzieci często mogą nie być w stanie wyraźnie określić swoich objawów. W badaniu wykorzystuje się lampę szczelinową, w której skład wchodzi źródło silnego światła oraz biomikroskop zapewniający badającej osobie powiększenie obrazu (6–40-krotne). Wykonanie testu Schirmera, oceniającego wodną składową filmu łzowego, u dzieci rzadko jest możliwe. Polega on na umieszczeniu lekko zagiętego paska bibuły w worku spojówkowym na 5 minut, a następnie zmierzeniu, na jakiej długości pasek

został zwilżony. Zwilżenie >15 mm paska interpretuje się jako wynik prawidłowy, zwilżenie 10–15 mm oznacza początkowy niedobór łez, 5–10 mm to nasilony deficyt wodnej składowej łez, natomiast wartość <5 mm oznacza zaawansowany zespół suchego oka. Test nie jest jednak tak dokładny jak test przerwania filmu łzowego, ponieważ ocenia tylko jeden z elementów filmu łzowego (warstwę wodną), a nie stopień zwilżenia powierzchni oka. W związku z tym jego wynik u części chorych z ZSO może być prawidłowy. Ocena stanu filmu łzowego możliwa jest również na podstawie oceny menisku łzowego – prawidłowo powinien być wypukły i mieć wysokość >1 mm. Menisk łzowy u pacjentów z zaburzeniem filmu łzowego jest węższy i poprzerwany. Nieinwazyjną metodą oceny filmu łzowego jest czas przerwania filmu łzowego. Oceny dokonuje się na podstawie pomiaru czasu upływającego od mrugnienia do momentu przerwania filmu łzowego. Badanie to pozwala ocenić warstwę lipidową filmu łzowego. Najczęściej wykonuje się ten test z użyciem niewielkiej ilości barwnika (fluoresceiny), który podaje się do worka spojówkowego w postaci kropli lub na delikatnym pasku bibuły. Czas krótszy niż 5 s oznacza zespół zaburzeń nawilżania powierzchni oka z niestabilnością filmu łzowego, spowodowany zaburzeniami warstwy lipidowej filmu łzowego⁽⁷⁾. Alakrimia, która może pojawić się już we wczesnym dzieciństwie, jest uważana za najwcześniejszy objaw zespołu Allgrove'a. To najbardziej spójna cecha tego schorzenia. Dzieci dotknięte tą chorobą podczas płaczu nie wytwarzają łez lub tylko w niewielkiej ilości. W opisie przypadków klinicznych zespołu Allgrove'a w badaniu histopatologicznym fragmentów gruczołu łzowego opisywano zmniejszoną liczbę komórek wydzielniczych⁽²⁾, natomiast w obrazie rezonansu magnetycznego głowy przedstawiano cechy zaniku gruczołu łzowego⁽⁸⁾. W leczeniu alakrimii o łagodnym przebiegu stosuje się miejscowo leki nawilżające, natomiast leczenie immunosupresyjne (cyklosporyna) stosowane jest w ciężkich postaciach ZSO. W przypadkach opornych na leczenie miejscowe można wykonać zamknięcie punktów łzowych⁽⁷⁾. Niewydolność kory nadnerczy daje zazwyczaj objawy w pierwszej dekadzie życia. Jest ona główną przyczyną zgonów wśród osób z zespołem Allgrove'a. Objawiać się może epizodycznymi atakami hipoglikemii, niedociśnieniem tętniczym i postępującą hiperpigmentacją skóry. Obecnie nie ma opracowanego protokołu postępowania dla pacjentów z rozpoznaniem zespołu Allgrove'a, u których nie wystąpiła niewydolność kory nadnerczy. Zaleca się jednak u tych pacjentów ścisłe monitorowanie elektrolitów w surowicy krwi, zwłaszcza podczas epizodów ostrych chorób, w celu uniknięcia przelomu nadnerczowego. Lekiem z wyboru u tych chorych jest hydrokortyzon⁽⁹⁾.

Achalazja przełyku w pediatrii pojawia się rzadko, występuje u mniej niż 5% pacjentów poniżej 15. roku życia. U chorych z zespołem Allgrove'a występuje w około 75% przypadków, może też być pierwszą manifestacją schorzenia. Objawia się zazwyczaj wymiotami, dysfagią, utratą masy ciała oraz przewlekłym kaszlem. Może prowadzić do

trudności w karmieniu i objawów hipoglikemii. Często u tych pacjentów mylnie diagnozowany jest refluks żołądkowo-przełykowy. Achalazja przełyku wymaga leczenia chirurgicznego. Osoby z tym zaburzeniem powinny być monitorowane ze względu na możliwość wystąpienia powikłań ze strony układu oddechowego^(10,11).

U około 60% pacjentów z zespołem Allgrove'a występują również zaburzenia ze strony układu nerwowego w postaci: neuropatii obwodowej, objawów piramidowych, dyzautonomii, ataksji, otępienia i parkinsonizmu. Zaburzenia neurologiczne pojawiają się później niż inne składowe tego zespołu oraz nasilają się wraz z wiekiem⁽¹²⁾. Ze względu na możliwość wystąpienia zaniku nerwu wzrokowego u pacjentów z zespołem Allgrove'a należy wykonywać okresowo badanie pola widzenia, optyczną koherentną tomografię nerwu wzrokowego, a szczególnie u małych dzieci badania elektrofizjologiczne wzrokowych potencjałów wywołanych⁽¹³⁾.

PODSUMOWANIE

Zespół Allgrove'a, którego objawy kliniczne mogą pojawić się w dowolnym momencie życia i w różnej kolejności, wymaga wielospecjalistycznej diagnostyki i leczenia. Szacowana częstość występowania – jeden przypadek na milion mieszkańców na rok – może być jednak niższa od rzeczywistej z powodu niewłaściwej lub zbyt późno postawionej diagnozy. Ponieważ alakrimia jest objawem rzadkim, zaburzenie wydzielania łez szczególnie u dzieci w powiązaniu z objawami dotyczącymi układu pokarmowego i zaburzeniami endokrynologicznymi powinny budzić niepokój i skłonić do poszerzenia diagnostyki o badania molekularne w kierunku zespołu Allgrove'a w celu uniknięcia potencjalnie śmiertelnych konsekwencji. W związku z autosomalnym recesywnym sposobem dziedziczenia schorzenia prawdopodobieństwo posiadania chorego dziecka, w sytuacji gdy obydwój rodzice są nosicielami zmutowanego genu, wynosi 25%. Wynik badania genetycznego stanowi podstawę do zaproponowania diagnostyki prenatalnej w przypadku dalszych planów prokreacyjnych rodziców⁽¹⁴⁾. Pacjenci z zespołem Allgrove'a wymagają regularnej kontroli w poradni okulistycznej, endokrynologicznej, gastroenterologicznej oraz neurologicznej.

Konflikt interesów

Autorzynie nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawa do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Allgrove J, Clayden GS, Grant DB et al.: Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet* 1978; 1: 1284–1286.
2. Ahmad SI (ed.): *Diseases of DNA Repair*. Springer Science+Business Media, LLC, Landes Bioscience, New York 2010.
3. Weber A, Wienker TF, Jung M et al.: Linkage of the gene for the triple A syndrome to chromosome 12q13 near the type II keratin gene cluster. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 2061–2066.
4. Prasad R, Metherell LA, Clark AJ et al.: Deficiency of ALADIN impairs redox homeostasis in human adrenal cells and inhibits steroidogenesis. *Endocrinology* 2013; 154: 3209–3218.
5. Dietrich T, Renner AB, Helbig H et al.: [Dry eye syndrome and neurotrophic keratitis in childhood. Causes and therapy]. *Ophthalmologie* 2010; 107: 911–917.
6. Patel SJ, Lundy DC: Ocular manifestations of autoimmune disease. *Am Fam Physician* 2002; 66: 991–998.
7. Kański JJ, Bowling B: *Okulistyka kliniczna*. Edra Urban & Partner, Wrocław 2013.
8. Brooks BP, Kleta R, Caruso RC et al.: Triple-A syndrome with prominent ophthalmic features and a novel mutation in the AAAS gene: a case report. *BMC Ophthalmol* 2004; 4: 7.
9. Dumic M, Barišić N, Kusec V et al.: Long-term clinical follow-up and molecular genetic findings in eight patients with triple A syndrome. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1453–1459.
10. Hallal C, Kieling CO, Nunes DL et al.: Diagnosis, misdiagnosis, and associated diseases of achalasia in children and adolescents: a twelve-year single center experience. *Pediatr Surg Int* 2012; 28: 1211–1217.
11. Thomas J, Subramanyam S, Vijayaraghavan S et al.: Late onset adrenal insufficiency and achalasia in Allgrove syndrome. *BMJ Case Rep* 2015; 2015. pii: bcr2014208900.
12. Brooks BP, Kleta R, Stuart C et al.: Genotypic heterogeneity and clinical phenotype in triple A syndrome: a review of the NIH experience 2000–2005. *Clin Genet* 2005; 68: 215–221.
13. Holder GE: Electrophysiological assessment of optic nerve disease. *Eye (Lond)* 2004; 18: 1133–1143.
14. Brown B, Agdere L, Muntean C et al.: Alacrima as a harbinger of adrenal insufficiency in a child with Allgrove (AAA) syndrome. *Am J Case Rep* 2016; 17: 703–706.