

Atrofia óptica bilateral en dos casos de síndrome de Allgrove

Bilateral optic atrophy in two cases of Allgrove syndrome

A. Sánchez-Fortún Sánchez, A. Monés Llivina, N. Romanic Bubalo, P. Romera Romero, S. Gómez Sánchez, A. Sabala Llopart

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

Correspondencia:

Adrián Sánchez-Fortún Sánchez

E-mail: adrisanfortun@gmail.com

Resumen

Introducción: El síndrome de Allgrove (triple A) es una enfermedad genética rara de herencia autosómica recesiva caracterizada por la tríada de alacrimia, acalasia e insuficiencia adrenal.

Caso clínico: Se describe un caso de dos hermanos con antecedentes de acalasia, que presentan alacrimia y atrofia óptica. Se realizan pruebas complementarias, un análisis genético y detección de la mutación AAAS con confirmación diagnóstica de síndrome de Allgrove.

Conclusiones: Es importante considerar este síndrome dentro del diagnóstico diferencial de los casos con atrofia óptica bilateral y alacrimia puesto que puede tener consecuencias graves. La atrofia óptica bilateral es un signo poco frecuente.

Palabras clave: Síndrome de Allgrove. Acalasia. Alacrimia. Atrofia óptica. Insuficiencia Adrenal.

Resum

Introducció: El síndrome de Allgrove (triple A) és una malaltia genètica rara d'herència autosòmica recessiva caracteritzada per la tríada de alacrimia, acalàsia i insuficiència adrenal.

Cas clínic: Es descriu un cas de dos germans amb antecedents d'acalàsia, que presenten alacrimia i atròfia òptica. Es realitzen proves complementàries, una anàlisi genètic i detecció de la mutació AAAS amb confirmació diagnòstica de síndrome de Allgrove.

Conclusions: És important considerar aquest síndrome dins del diagnòstic diferencial dels casos amb atròfia òptica bilateral i alacrimia ja que pot tenir conseqüències greus. L'atròfia òptica bilateral és un signe poc freqüent.

Paraules clau: Síndrome d'Allgrove. Acalàsia. Alacrimia. Atròfia òptica. Insuficiència Adrenal.

Abstract

Introduction: Allgrove syndrome (triple A) is a rare genetic disease of autosomal recessive inheritance characterized by the triad of alacrima, achalasia and adrenal insufficiency.

Clinical case: A case of two brothers with a history of achalasia, who presented alacrima and optic atrophy, is described. Complementary tests, genetic analysis and detection of the AAAS mutation are performed with diagnostic confirmation of Allgrove syndrome.

Conclusions: It is important to consider this syndrome within the differential diagnosis of cases with bilateral optic atrophy and alacrima due to its serious consequences. Bilateral optic atrophy is a rare sign.

Key words: Allgrove syndrome. Achalasia. Alacrimia. Optic atrophy. Adrenal insufficiency.

Premio al mejor Caso Clínico otorgado en el 53º Congreso de la Societat Catalana d'Oftalmologia.

Introducción

El síndrome de Allgrove (SA) es una enfermedad genética rara de herencia autosómica recesiva descrita por primera vez en 1978 por Allgrove *et al.* Se conoce como síndrome triple A porque se caracteriza por la tríada de alacrimia, acalasia e insuficiencia adrenal debido a resistencia a la hormona corticotropina (ACTH) y suele presentarse en la edad pediátrica¹. Se asocia a enfermedad neurológica progresiva y en menos frecuencia a otras alteraciones oftalmológicas como atrofia óptica y alteraciones pupilares².

La enfermedad es debida a mutaciones en el gen AAS localizado en el cromosoma 12q131 que codifica para la proteína ALADIN, implicada en regular el transporte nucleocitoplasmático y expresada en estructuras neuroendocrinas, gástricas y cerebrales³. El diagnóstico del (SA) se confirma con estudio genético y el tratamiento depende de la severidad y es sustitutivo.

Caso clínico

Varón de 11 años que fue derivado por un aumento de excavación papilar bilateral. Como antecedentes de interés presentaba una acalasia intervenida quirúrgicamente. En la exploración oftalmológica destacaba una agudeza visual (AV) corregida en ambos ojos (AO) de 1.0 difícil. Como hallazgos patológicos se objetivaba test de colores Ishihara patológico (1/21), queratitis punteada superficial (QPS) y tiempo de ruptura lagrimal (TBUT) disminuido en AO. En el fondo de ojo se observaba palidez papilar temporal bilateral con excavación aumentada en AO y resto sin alteraciones. Se realizó test de Schirmer (Figura 1), tomografía de coherencia óptica (OCT) de capa de fibras nerviosas (RNFL) y de células ganglionares (CGG) y campo visual (CV) Humphrey 24.2 que resultaron alterados (Figuras 2 y 3).

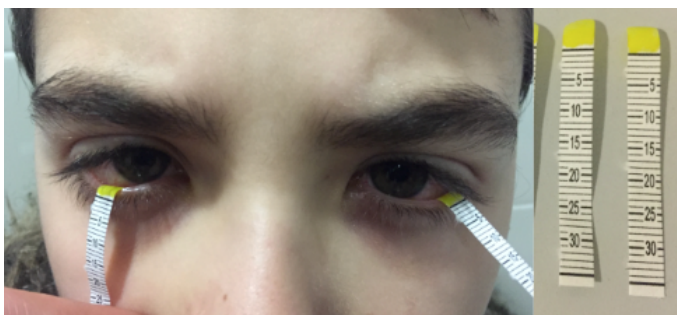


Figura 1. Test de Schirmer con resultado patológico; 0 mm en 5 minutos.

Se realizó una valoración multidisciplinar (oftalmología, pediatría y genética) del caso con resonancia magnética (RMN) cerebral normal y analítica donde destacaba una ACTH elevada. Ante los hallazgos encontrados se solicitó test genético para síndrome de Allgrove encontrando dos mutaciones patológicas. Se amplió el estudio genético a los progenitores hallando que cada uno es portador de una mutación. Se realizó un estudio de la hermana de 17 años que también presentaba antecedente de acalasia.

La hermana presentaba AV corregida de 0,8 en OD de 0,9 en OI. El resto de exploración con test de colores alterado (1/21), QPS y TBUT disminuido, test de Schirmer patológico, atrofia óptica bitemporal, OCT y CV alterados (Figuras 4 y 5). En la analítica presentó una corticotropina elevada con niveles de cortisol normales.

El análisis genético reveló que ambos pacientes tenían las mismas mutaciones heterocigotas en el gen AAAS del cromosoma 12 que consisten en una mutación *de novo* (c.655A>T; p.Ile219Phe) y una mutación descrita previamente (c.1331+1G>A)⁴.

Ambos pacientes han realizado controles periódicos. A los 5 años del diagnóstico han aparecido signos de polineuropatía sensitivo-motora de carácter axonal en el varón. La AV se ha mantenido estable, no se han detectado alteraciones pupilares y las pruebas oftalmológicas (CV y OCT) no muestran progresión de la atrofia óptica como se describe en la literatura⁵ (Figura 6).

Discusión

El Síndrome de Allgrove es una enfermedad autosómica recesiva, multisistémica con fenotipo variable. Se estima una prevalencia aproximada de 1/1.000.000 aunque suele estar infradiagnosticada⁶.

La edad de comienzo de los síntomas es muy variable. La primera manifestación de la enfermedad, presente en el 90-100% de los casos reportados, suele ser la alacrimia o "llanto sin lágrimas". Se cree que la patogénesis se debe a disfunción autonómica del sistema nervioso en las glándulas lagrimales⁷. El tratamiento es sustitutivo mediante lubricación ocular.

La acalasia esofágica suele estar presente en el 75-85% de los pacientes y la edad de aparición varía de los 3 meses a los 16 años de edad, sugiriendo que los pacientes con defectos hormonales severos tendrán una aparición más temprana⁸. En nuestros casos la acalasia se presentó a los 7 y 14 años respectivamente. El tratamiento suele requerir cirugía en la mayoría de los casos.

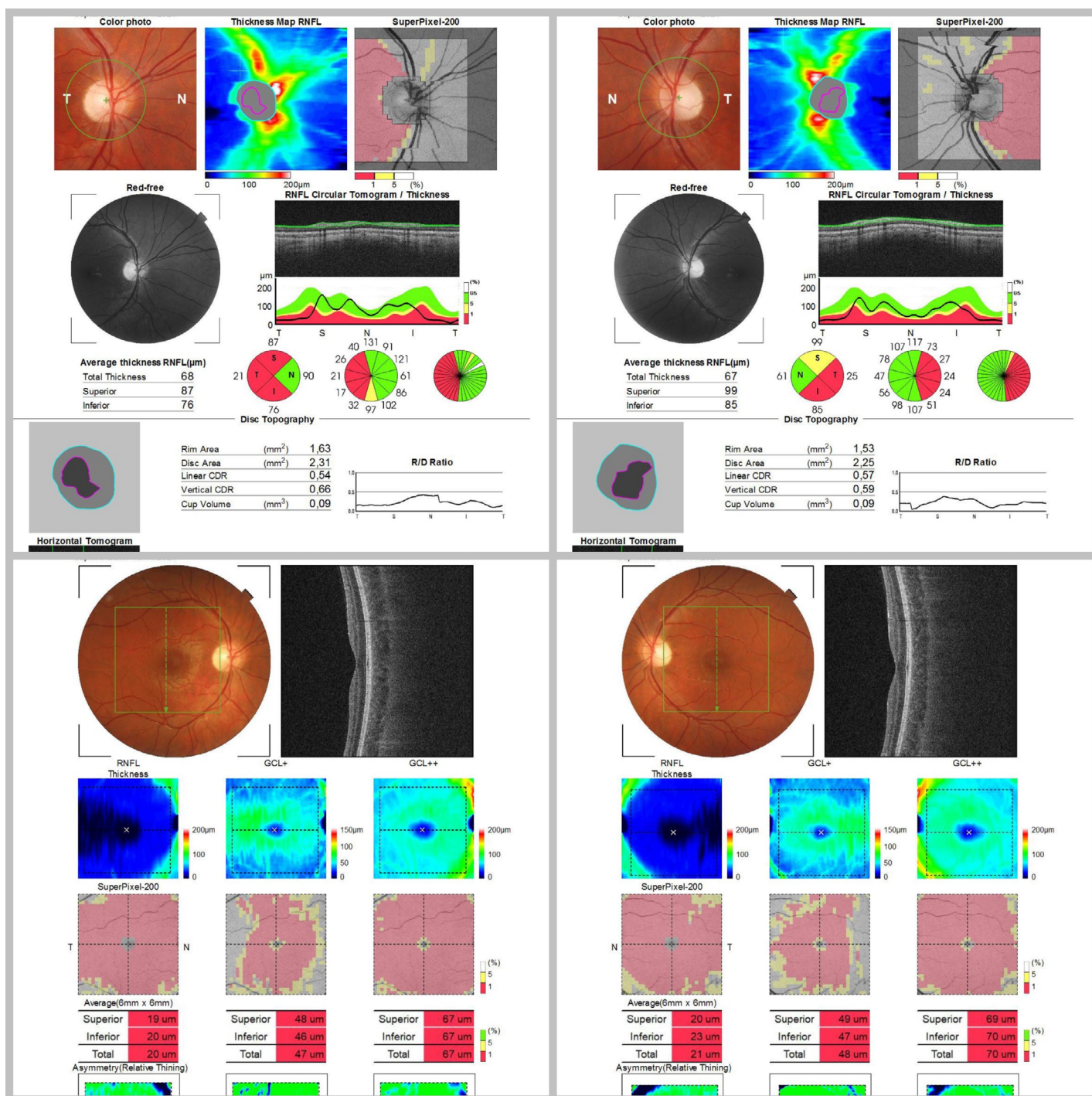


Figura 2. Superior (OCT papilar): marcada disminución del grosor medio de capa de fibras nerviosas peripapilar (RNFL) en los sectores temporal, inferior y superior, respetando el sector nasal en ambos ojos. Inferior (OCT macular): afectación generalizada severa de la capa de fibras nerviosas, células ganglionares y plexiforme interna en ambos ojos.

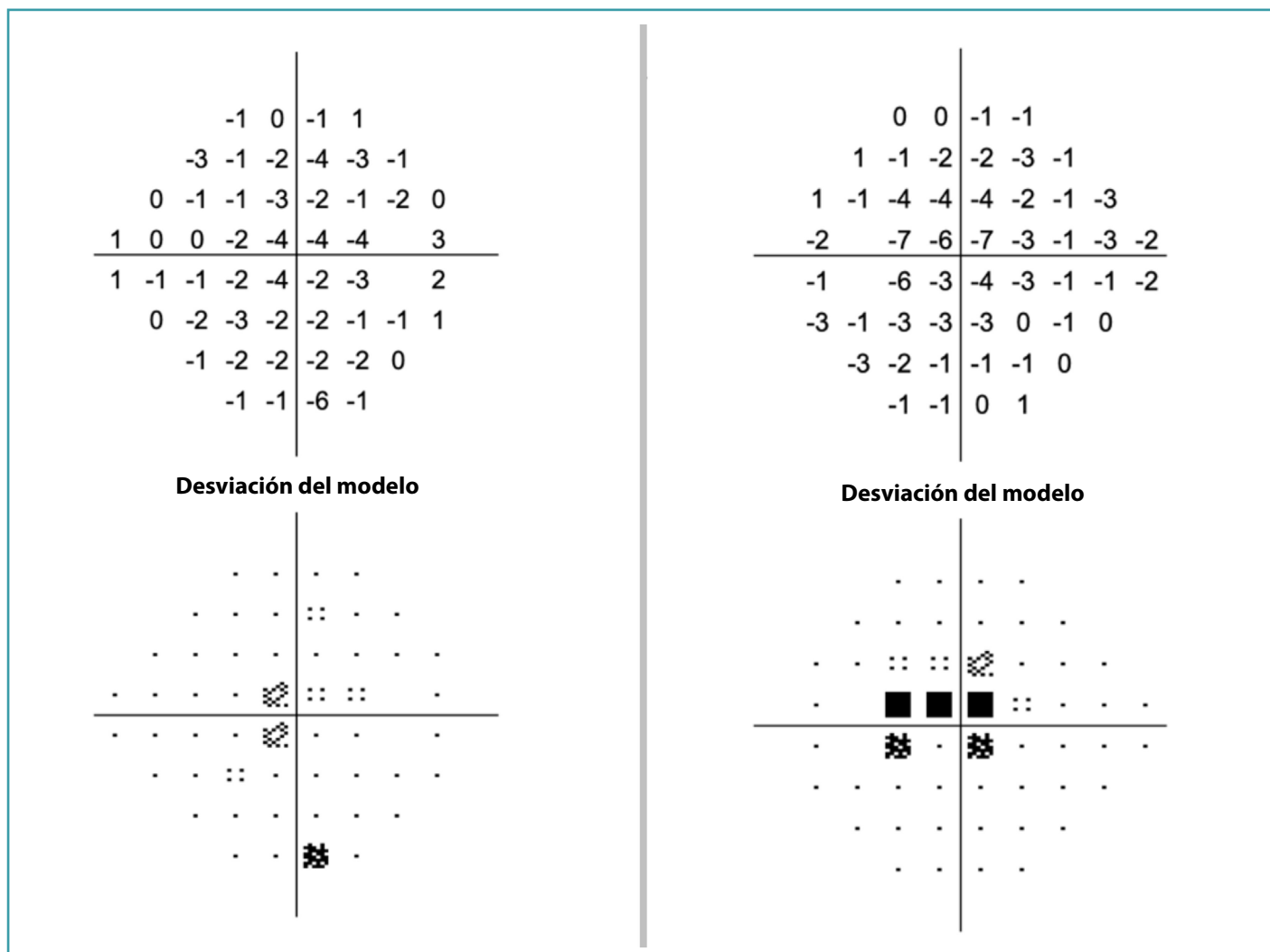


Figura 3. Campo Visual Humphrey 24.2. Se observan defectos centrales en ambos ojos (ojo derecho/ojo izquierdo).

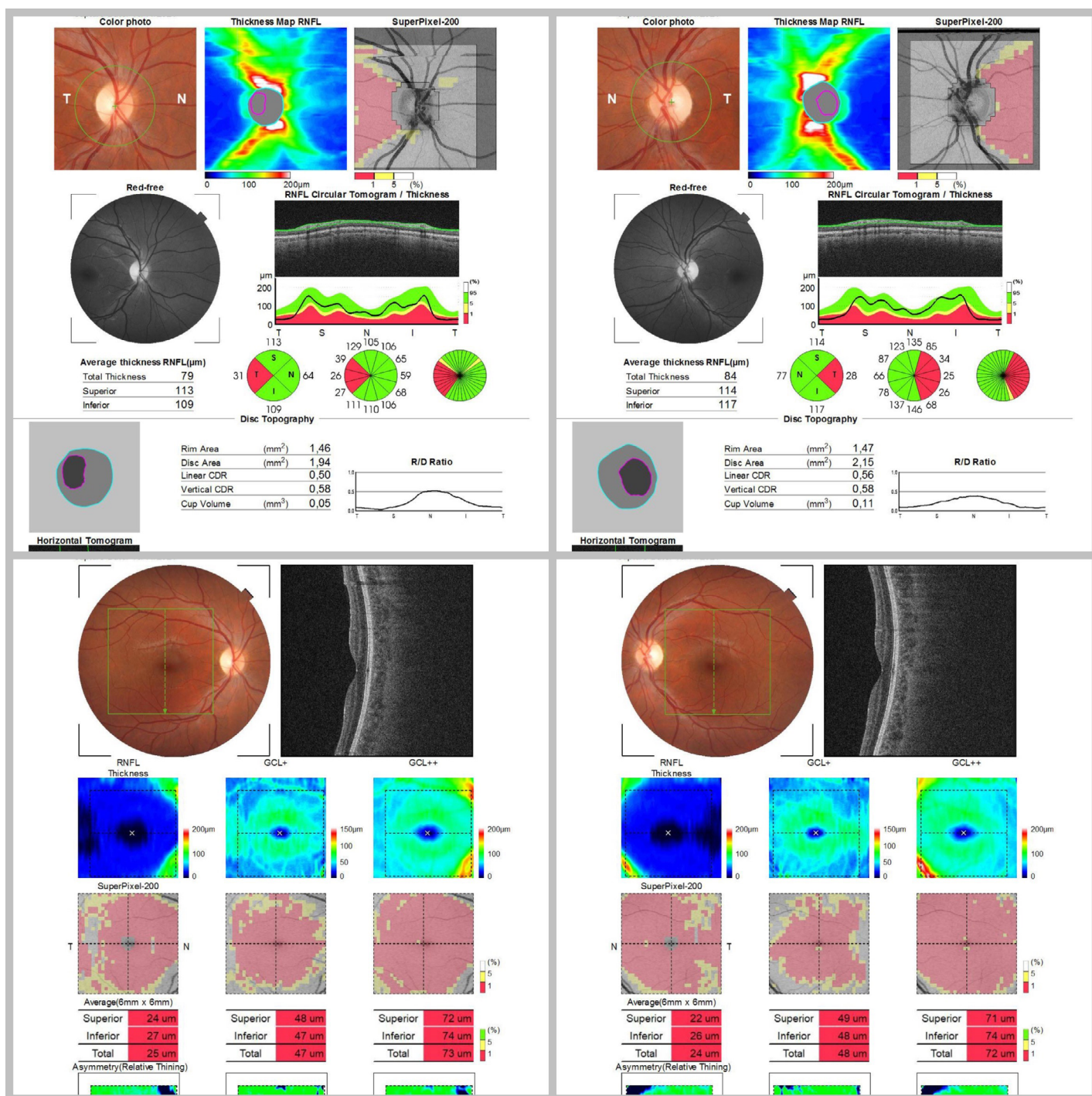


Figura 4. Superior (OCT papilar): marcada disminución del grosor medio de capa de fibras nervosas peripapilar (RNFL) en los sectores temporal, inferior y superior, respetando el sector nasal en ambos ojos. Inferior (OCT macular): afectación generalizada severa de la capa de fibras nervosas, células ganglionares y plexiforme interna en ambos ojos.

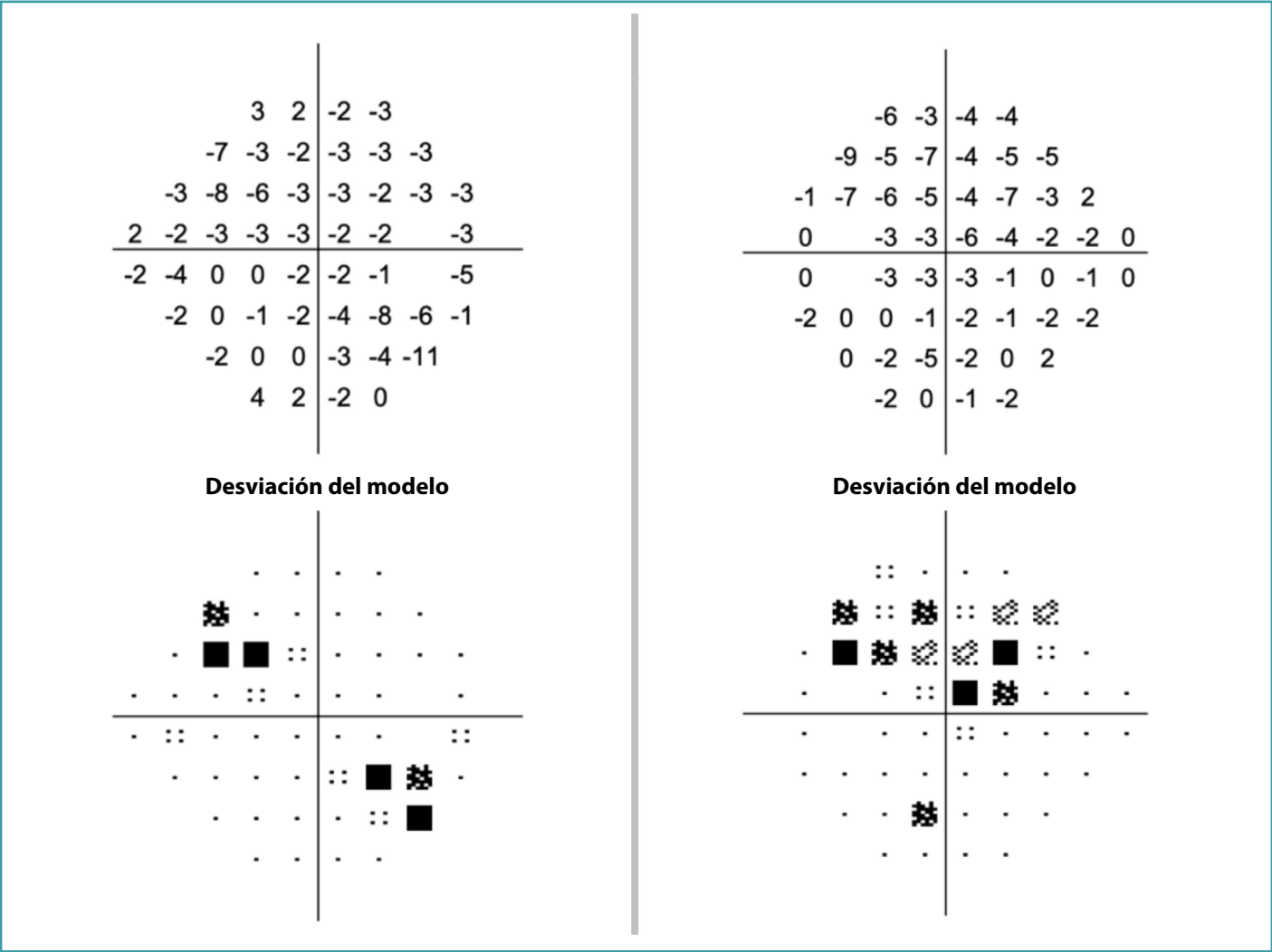


Figura 5. Campo Visual Humphrey 24.2. Se observan defectos centrales en ojo izquierdo y superiores e inferiores aislados en ojo derecho (ojo izquierdo/ojo derecho).

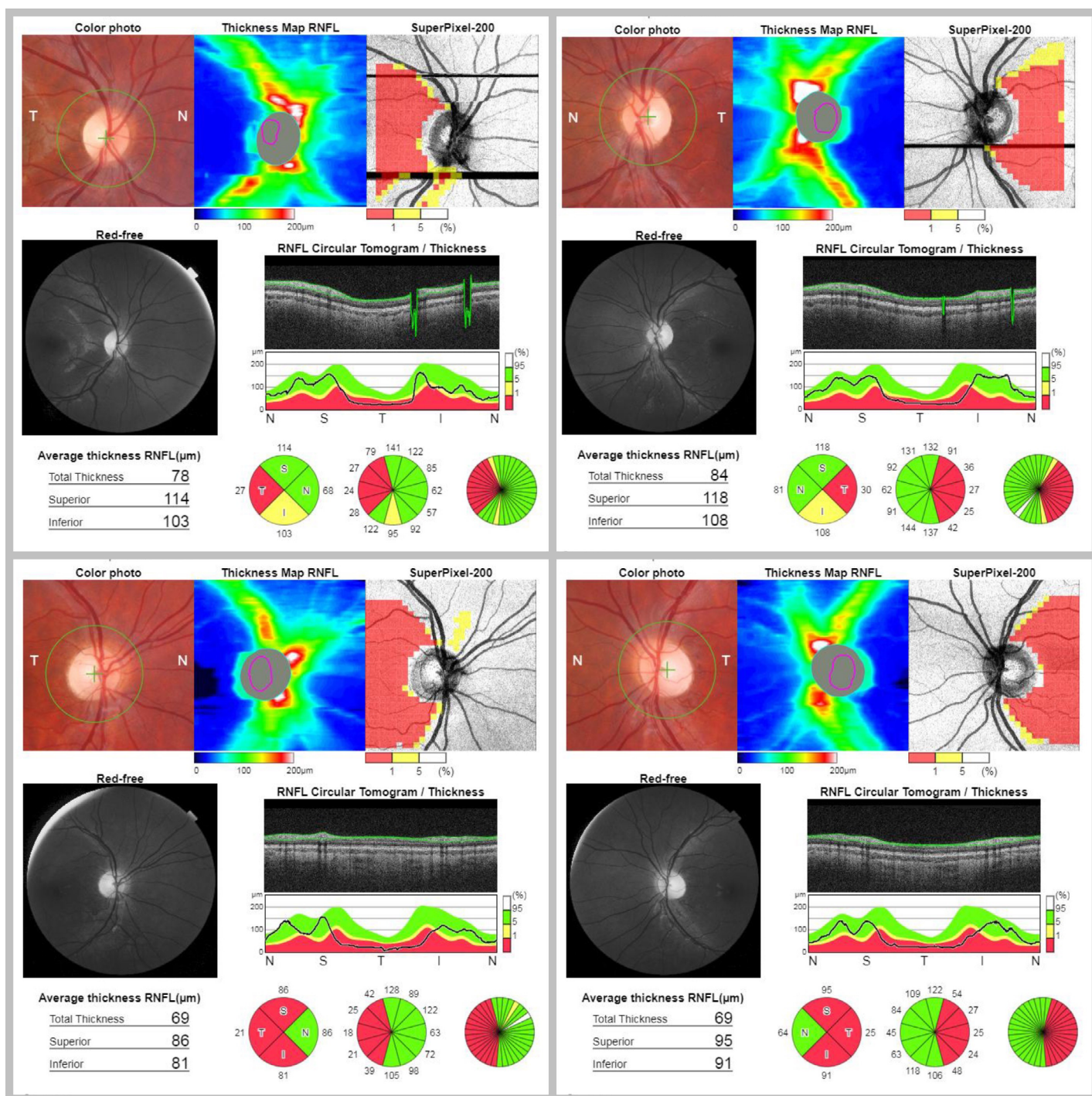


Figura 6. OCT papilar. El grosor de la capa de fibras nerviosas peripapilar (RNFL) 5 años tras el diagnóstico se encuentra estable respecto al previo en ambos ojos (superior: caso 1; inferior: caso 2).

Algunos autores recomiendan que ante la aparición de alacrimia y/o acalasia es importante descartar SA y realizar un estudio de funcionalidad adrenal^{9,10}.

La insuficiencia supraadrenal se desarrolla gradualmente a lo largo de las dos primeras décadas de la vida. Puede variar su expresión desde casos asintomáticos o astenia a crisis hipoglucémicas e hipotensión que pueden conducir a la muerte. Se realiza el diagnóstico con un nivel basal bajo de cortisol sérico, un nivel alto de ACTH plasmático y una prueba de estimulación con ACTH alterada¹¹. El tratamiento depende de la funcionalidad de la glándula supraadrenal y es sustitutivo mediante glucocorticoides orales.

Otra manifestación frecuente es el deterioro neurológico progresivo que afecta al sistema nervioso central, periférico y autónomo de forma variable. Las manifestaciones más frecuentes son las disautonómicas como hipotensión ortostática, hiperreflexia y disfunción pupilar. No hay un tratamiento eficaz, aunque se están realizando estudios prometedores con antioxidantes como la N-acetilcisteína¹².

Se han reportado otras afectaciones menos frecuentes tales como amiotrofia, hiperqueratosis e hiperpigmentación de la piel, baja estatura y *pectus excavatum*¹³. Cabe destacar la atrofia óptica bilateral, hallazgo poco frecuente y que en nuestros casos han servido de signo guía para el diagnóstico.

El diagnóstico de SA se basa en criterios diagnósticos (alacrimia, acalasia e insuficiencia adrenal) y confirmación genética. Puede suponer un reto diagnóstico en aquellos casos con presentaciones atípicas. En el análisis genético de nuestros pacientes se encontraron dos mutaciones heterocigotas, una no descrita previamente, que nos permitieron confirmar el diagnóstico de sospecha.

Conclusión

El SA es una entidad rara, pero debe estar en nuestro diagnóstico diferencial ante casos de atrofia óptica bilateral en la infancia debido a sus afectaciones graves. Es importante realizar análisis genético en aquellos pacientes sospechosos para detectar nuevas mutaciones que amplíen el conocimiento de este síndrome que requiere un manejo multidisciplinar.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen interés comercial ni han recibido apoyo económico.

Bibliografía

1. Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, Macaulay JC. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet*. 1978;1(8077):1284-6.
2. 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;4:7.
3. Macke EL, Morales-Rosado JA, Macklin-Mantia SK, Schmitz CT, Oskarsson B, Klee EW, et al. Functional validation of a novel AAAS variant in an atypical presentation of Allgrove syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2022;10(7):e1966.
4. Kallabi F, Belghuith N, Aloulou H, Kammoun T, Ghorbel S, Hajji M, et al. Clinical and Genetic Characterization of 26 Tunisian Patients with Allgrove Syndrome. *Arch Med Res*. 2016;47(2):105-10.
5. Nasir J, Javed A, Arshad O, Chatni MH. Spectral Domain - Optical Coherence Tomography findings in Triple-A Syndrome - A case series from Pakistan. *Pak J Med Sci*. 2021;37(1):267-71.
6. Flokas ME, Tomani M, Agdere L, Brown B. Triple A syndrome (Allgrove syndrome): improving outcomes with a multidisciplinary approach. *Pediatric Health Med Ther*. 2019;10:99-106.
7. Patt H, Koehler K, Lodha S, Jadhav S, Yerawar C, Huebner A, et al. Phenotype-Genotype Spectrum of AAA Syndrome from Western India and Systematic Review of Literature. *Endocr. Connect*. 2017;6(8):901-13.
8. Gaiani F, Gismondi P, Minelli R, Casadio G, de'Angelis N, Fornaroli F, et al. Case report of a familial triple: a syndrome and review of the literature. *Medicine*. 2020; 99(22):e20474.
9. Tibussek D, Ghosh S, Huebner A, Schaper J, Mayatepek E, Koehler K. "Crying without Tears" as an Early Diagnostic Sign-Post of Triple A (Allgrove) Syndrome: Two Case Reports. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):6.
10. Brown B, Agdere L, Muntean C, David K. Alacrima as a Harbinger of Adrenal Insufficiency in a Child with Allgrove (AAA) Syndrome. *Am. J. Case Rep*. 2016;17:703-6.
11. Thomas J, Subramanyam S, Vijayaraghavan S, Bhaskar E. Late Onset Adrenal Insufficiency and Achalasia in Allgrove Syndrome. *BMJ Case Reports*. BMJ Publishing Group. February 26, 2015.
12. Fragoso MCBV, Albuquerque EVDA, Cardoso ALDA, Da Rosa PWL, De Paulo RB, Schimizu MHM, et al. Triple A Syndrome: Preliminary Response to the Antioxidant N-Acetylcysteine Treatment in a Child. *Horm. Res. Paediatr*. 2017;88(2):167-71.
13. 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. *Clinical Genetics*. 2005;68(3):215-21.