

Reporte de caso

SÍNDROME DE ALLGROVE SIN ACALASIA ESOFÁGICA: REPORTE DE CASO*

Mayra Alejandra Quintero-Palacios¹; Juan José Nofal-Ladino¹; Sandra Maricela Roa-Rodríguez²; María Alejandra Palacios-Ariza³

1. Estudiantes Especialización en Pediatría, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Sanitas. Bogotá D.C., Colombia
2. Médico Especialista en Endocrinología pediátrica, EPS Sanitas; Grupo Keralty. Bogotá D.C., Colombia. miembro ACCEP
3. Médico. Esp. En Docencia para Profesionales de la Salud. MSc. en Epidemiología. Instructor asistente, Unidad de Investigación. Fundación Universitaria Sanitas. Bogotá, Colombia

RESUMEN

El síndrome de Allgrove es una enfermedad huérfana, con patrón de herencia autosómica recesiva caracterizada por insuficiencia suprarrenal, acalasia y alacrimia. Se describe el caso de un paciente masculino preescolar previamente sano, que ingresa a urgencias de una institución de 4to nivel de atención con deshidratación y mal estado general. El paciente completó 25 días hospitalizado en donde presentó múltiples paros cardiorespiratorios, neumonía aspirativa, hipoglicemia sintomática persistente y pobre respuesta a corticoides, por lo que se sospechó una enfermedad metabólica. En consulta ambulatoria por endocrinología pediátrica llama la atención características adicionales como: hiperchromía generalizada de la piel, alacrimia e inadecuada ganancia de peso y talla, sin reflujo gastroesofágico o acalasia. El síndrome de Allgrove es una patología con un amplio espectro de manifestaciones que se debe tener en cuenta a pesar de no presentarse con la triada usual.

Palabras clave: Acalasia del esófago; Insuficiencia suprarrenal; Alacrimia; Síndrome de Allgrove; Reporte de caso

* Trabajo ganador del primer puesto en modalidad póster de investigación - 3er Encuentro de Jóvenes Semilleros: Importancia de los estudios descriptivos en la investigación. Noviembre de 2021.

ALLGROVE SYNDROME WITHOUT ESOPHAGEAL ACHALASIA: CASE REPORT

ABSTRACT

Allgrove Syndrome is an orphan disease with an autosomal recessive inheritance pattern distinguished by the triad of suprarenal insufficiency, achalasia and alacrimia. We describe the case of a previously healthy male preschooler who was admitted to the emergency department of a tertiary care center in poor general status. The patient completed a 25-day hospital stay in which he presented multiple cardiorespiratory arrests, aspiration pneumonia, symptomatic hypoglycemia and a poor response to corticosteroids which gave rise to a suspicion of a metabolic disease. In the outpatient pediatric endocrinology clinic, additional features were noted: generalized skin hyperchromia, alacrimia, and inadequate weight and height gain in the absence of gastroesophageal reflux or achalasia. Allgrove syndrome is an illness with a broad spectrum of manifestations which should be considered despite the absence of the usual triad.

Keywords: Esophageal Achalasia; Adrenal Insufficiency; Lacrimal Apparatus Diseases; Allgrove Syndrome; Case report

INTRODUCCIÓN

El síndrome Triple-A fue descrito por primera vez por Allgrove en 1978 como una enfermedad rara caracterizada por insuficiencia suprarrenal, acalasia y alacrimia (1). Posteriormente, se realizaron descripciones variables relacionadas con disfunción del sistema nervioso autónomo y degeneración nerviosa progresiva (2). Actualmente se sabe que tiene un patrón de herencia autosómico recesivo, esto debido a la mutación del gen AAAS localizado en el cromosoma 12q13 el cual codifica para la proteína llamada ALADIN (3,4).

La tríada característica puede manifestarse de forma incompleta, pero son necesarias al menos 2 características para realizar el diagnóstico clínico, siendo entonces llamado "Síndrome doble-A" (5). Adicionalmente, la aparición de características clínicas puede no ser simultánea, por ejemplo la alacrimia representa el síntoma más temprano y constante, y suele presentarse al nacer. Los síntomas de la acalasia son la queja principal que lleva a la consulta con un especialista, mientras que la insuficiencia suprarrenal (debido a la deficiencia de secreción de glucocorticoides) aparece más tarde durante la niñez o la edad adulta (5,6). A continuación, se reporta el caso de un niño con síndrome de Allgrove, cuya sintomatología

refería únicamente a la insuficiencia adrenal temprana y alacrimia.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente masculino de 3 años de edad previamente sano. En sus antecedentes familiares no hay datos de consanguinidad, ni muertes tempranas. Tampoco reporta infecciones bacterianas severas previas. Tiene su esquema de vacunación completo para la edad, sin viajes recientes, ni otro antecedente positivo. Consulta por cuadro clínico de 2 días de evolución consistente en fiebre asociada a malestar general, con posterior aparición de deposiciones líquidas escasas. Niega síntomas respiratorios, no exantema, no adicionales.

Al ingreso a institución de tercer nivel se sospecha cuadro de origen gastrointestinal viral por lo que ingresa a observación, en donde presenta movimientos anormales con datos de hipoglicemia severa (20 mg/dl), alteración de patrón ventilatorio (falla ventilatoria inminente), y paro cardiorrespiratorio que requiere maniobras avanzadas de reanimación. Posterior presenta hipotensión persistente con requerimiento de múltiples vasopresores e inopresores, con vasoplejía refractaria, por lo que requiere inicio de azul de

metileno, hidrocortisona en infusión, y cubrimiento antibiótico de amplio espectro ya que radiografía de tórax evidencia una neumonía multilobar.

Fue hospitalizado por 25 días presentando tres paros cardiorrespiratorios, neumonía aspirativa, hipoglicemia sintomática persistente, y pobre respuesta esperada ante estrés por lo que se sospechó enfermedad metabólica (inicialmente interpretada como insuficiencia suprarrenal probablemente central). Sin embargo, por administración de hidrocortisona intrahospitalaria, los exámenes fueron diferidos. Se dio de alta al estabilizar evento agudo con valoración por Endocrinología pediátrica, sin esteroides de forma ambulatoria.

A los 7 días de egreso hospitalario acude a consulta ambulatoria por endocrinología pediátrica. Durante la consulta llama la atención que la madre refiere que el paciente presenta hiperpigmentación generalizada de la piel desde los 18 meses de edad e inadecuada ganancia de peso y talla. Durante el interrogatorio dirigido, la madre refiere alacrimia.

En paraclínicos hospitalarios se evidencia hipoglicemia con hiponatremia sin hipercalcemia. Al paciente no se le evaluó función adrenal antes de administración de dosis inicial de esteroides. Se consideró alta sospecha de hipofunción adrenal, por lo que se solicitaron paraclínicos con elevación marcada de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (Figura 1) y niveles de

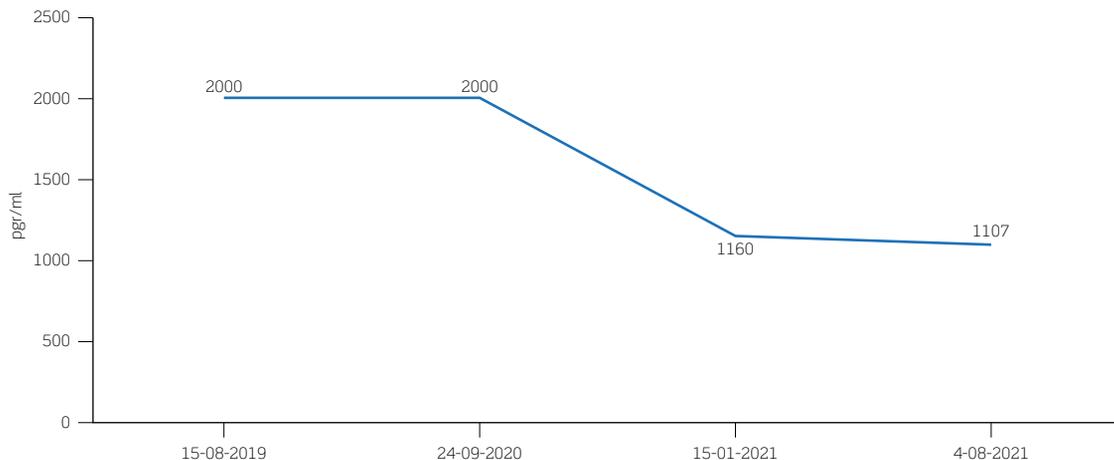
17-hidroxiprogesterona bajos, por lo que se descartó hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa y se inició de suplencia con hidrocortisona a dosis fisiológicas.

Se realizó RMN de silla turca y de glándulas suprarrenales normales, anticuerpos anti 21 hidroxilasa negativos, actividad de renina plasmática ligeramente elevada, perfil lipídico y ácidos grasos de cadena muy larga normales. Por lo anterior, se inicia suplencia con fludrocortisona 0,1 mg/día, y se ordena estudio genético, el cual es concordante con síndrome de Allgrove (AAAS:c.1331+1G>A: variante homocigota en sitio de splicing patogénica)

REVISIÓN DE LA LITERATURA

En el mes de junio de 2022 se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en Pubmed, Base especializada en el área de la salud. Se realizó una ecuación de búsqueda que empleó términos seleccionados a partir de la revisión realizada en los “Medical Subject Heading” (MeSH). Estos términos detallan la triada diagnóstica del síndrome (Adrenal Insufficiency, Esophageal Achalasia, Lacrimal Apparatus Diseases) y se agregó el concepto suplementario específico para el síndrome (Achalasia Addisonianism Alacrimia syndrome), encontrándose un total de 165 artículos. Tras eliminación por duplicado, título, resumen y texto

FIGURA 1. Histórico de niveles de ACTH



completo, se seleccionaron 9 artículos por interés de esta investigación para su síntesis cualitativa en donde se destacan 5 aspectos: Caracterización editorial, objetivo y población, resultados, conclusiones y diseño del estudio (Tabla 1).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El síndrome de Allgrove, también conocido como síndrome triple A, es un raro trastorno autosómico recesivo caracterizado por la tríada de insuficiencia suprarrenal resistente a la hormona adrenocorticotrópica

TABLA 1. SÍNTESIS CUALITATIVA ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

AUTOR, PAÍS, AÑO	OBJETIVO Y POBLACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	DISEÑO
Roucher-Boulez et. Al Francia 2020. (2)	Objetivo: El objetivo del presente estudio fue caracterizar los diversos espectros de función suprarrenal en pacientes Triple-A Población: Seguimiento de 14 pacientes (10 familias). Se realizó en un solo centro multidisciplinar francés. Todos tenían secuenciación del gen AAAS y evaluación de la función suprarrenal.	Se encontraron nueve mutaciones AAAS diferentes, incluida una nueva mutación: c.755G>C.p. (Trp252Ser). Con respecto a la función suprarrenal, defectos de la zona fasciculata y reticulares fueron demostrados por el aumento de los niveles de ACTH basal y niveles bajos de DHEAS en todos los casos independientemente del grado de deficiencia de glucocorticoides. Por el contrario, la función mineralocorticoide siempre se conservó: es decir, se encontraron niveles de renina plasmática y aldosterona normales. La característica principal de pronóstico fue la exacerbación de la neuropatía y los trastornos cognitivos.	Estos datos sugieren que en pacientes Triple-A la función suprarrenal puede ser deficiente, insuficiente o compensada. En esta cohorte después de la primera década de vida, no parece haber ninguna degradación de las glándulas suprarrenales. Sin embargo, los pacientes con función suprarrenal compensada deben ser informados y educados para manejar una terapia de reemplazo de glucocorticoides en caso de condiciones estresantes, sin necesidad de tratamientos sistemáticos a largo plazo.	Estudio observacional Descriptivo: Serie de casos
Polat C. et Al. Italia 2019 (4)	Objetivo: Evaluar las manifestaciones clínicas del síndrome de Allgrove en un centro de experiencia. Población: 23 pacientes de 14 familias con síndrome de Allgrove, en donde se evaluó la presencia de al menos dos síntomas característicos, generalmente insuficiencia suprarrenal y alacrimia, entre 2008 y 2018.	Se detectó una mutación missense (c.394-397delCTGT) en AAAS en cuatro pacientes de dos familias. Los síntomas de presentación fueron alacrimia (23/23; 100%), insuficiencia suprarrenal (18/23; 78%), acalasia (13/23; 57%), baja estatura /retraso del crecimiento (16/23;70%), hiperreflexia (15/23; 65%), hiperqueratosis palmo plantar (13/23; 57%), hiperpigmentación de la piel (10/23; 43%), convulsión inducida por hipoglucemia (7/23; 30%), dificultad para tragar y vómitos (6/23; 26%). Las concentraciones séricas de DHEAS fueron bajas en todos los pacientes (23/23; 100%). Los síntomas clínicos variaron entre familiares e incluso entre pacientes portadores de la misma mutación.	El síndrome Triple A debe tenerse en cuenta en la etiología de la insuficiencia suprarrenal primaria sin hiperplasia adrenal congénita en poblaciones árabes y en el sureste de Turquía. Niños con alacrimia y acalasia deben investigarse en busca de insuficiencia suprarrenal. El diagnóstico molecular definitivo es fundamental para el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal, de los síntomas neurológicos y del retraso del crecimiento en estos pacientes. Se recomienda el tamizaje y asesoramiento genético en familiares asintomáticos.	Estudio observacional Descriptivo: Serie de casos
Diaz, J. et Al México 2019. (7)	Objetivo: Describir tres pacientes de dos familias guatemaltecas indígenas no emparentadas que presentan la misma nueva mutación homocigótica del gen GMPPA. Además, alertar a todos los proveedores con pacientes que presentan esta tríada única de síntomas a considerar la secuenciación del gen GMPPA. Población: Tres pacientes menores de 18 años	Este informe describe a tres pacientes de 2 Familias guatemaltecas no emparentadas, que elevan el total de casos de Allgrove reportados en el país a 21 personas de 14 familias diferentes. Las características clínicas encontradas en más de la mitad de los casos incluyen síntomas de alacrima (21/21), retrasos en el desarrollo (21/21), discapacidad intelectual (17/17), rasgos dismórficos (8/8), acalasia (17/19), baja estatura (7/8), anomalías del pulgar (4/5), síntomas oculares (19/12) e hipotonía (17/9). Otras funciones son más difíciles de evaluar dada la inconsistencia de los informes entre publicaciones.	Los casos ayudan a ampliar el espectro fenotípico asociado con AAMR mediante la descripción de características dismórficas compartidas que no son bien descritas en los casos anteriores. Esta condición puede ser infradiagnosticada, en una revisión de la literatura, se han descrito múltiples pacientes con hallazgos similares al síndrome Triple-A, pero ausencia de insuficiencia suprarrenal notificada antes del descubrimiento del gen GMPPA en 2013.	Estudio observacional Descriptivo: serie de casos

TABLA 1. SÍNTESIS CUALITATIVA ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

AUTOR, PAÍS, AÑO	OBJETIVO Y POBLACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	DISEÑO
Koehler. et Al Alemania 2019 (8)	Objetivo: Presentar una nueva delección de genes completos homocigóticos en un paciente con deficiencia de glucocorticoides, alacrimia y retraso mental en el desarrollo cognitivo. Población: Niño de 3 años en su primera visita a la clínica. Sus padres estaban preocupados por la pigmentación progresiva de su piel y debilidad.	Se realizaron estudios del ADN genómico en un niño 3 años, demostrando que el paciente lleva una delección homocigota de 14.969 pb e identificó los puntos de corte 5' y 3'. La región eliminada comprende todo el gen AAAS así como el último exón. No se encontró ninguna evidencia en la literatura de que la pérdida de función causen un fenotipo distinto. Así, en el caso el paciente muestra hiperpigmentación debido a la deficiencia de cortisol, pero no signos de vitiligo, tiene alacrimia desde su nacimiento y desarrolló insuficiencia suprarrenal en la primera década de vida. Pero se desvía de lo esperado con respecto a la ausencia de acalasia e hiperreflexia.	Se presentó un paciente portador de una mutación con pérdida homocigota del gen AAAS causante del síndrome triple A. Los padres son portadores heterocigóticos de esta delección sin fenotipo aparente. Con la identificación del mecanismo molecular específico descrito, se demuestra que el asesoramiento genético y las pruebas de diagnóstico prenatal son posibles para futuros embarazos.	Estudio observacional descriptivo: Reporte de caso
Singh K. et al Holanda 2018. (9)	Objetivo: Describir el cuadro clínico, el genotipo y el manejo de los pacientes con síndrome triple A. Población: Se analizaron 7 paciente de seis familias que presentaban síndrome triple A.	Esta cohorte estaba formada principalmente por niños y mostró una amplia variabilidad fenotípica en los síntomas presentes que van desde convulsiones hipoglucémicas (en el extremo severo del espectro) a hiperpigmentación insidiosa y retraso en el desarrollo. Las características neurológicas y autonómicas estaban presentes en algunos pacientes, lo que sugiere como requisito un seguimiento prolongado. Existe una brecha significativa entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico confirmatorio, lo que sugiere que la sospecha clínica es necesaria para precisar este trastorno. Se observó muerte súbita inexplicable en hermanos. El diagnóstico y el tratamiento tempranos podrían ayudar a prevenir mortalidad temprana y mejora de la calidad de vida de estos pacientes.	Este estudio enfatiza en la variabilidad de presentación clínica interfamiliar e intrafamiliar de síndrome triple A. Un alto índice de sospecha al igual que el interrogatorio directo para alacrimia en un entorno de insuficiencia suprarrenal permite un diagnóstico clínico adecuado. Cuando se sospecha síndrome de Allgrove, las pruebas genéticas moleculares ofrecen una confirmación definitiva de diagnóstico, manejo precoz, asesoramiento genético y opciones reproductivas para la familia	Estudio observacional Descriptivo: Serie de casos
Tibussek. et Al Estados Unidos 2018 (10)	Objetivos: Describir el cuadro clínico y las pruebas genéticas en el síndrome de Allgrove. Resaltar la importancia de la alacrimia como signo clínico temprano importante en pacientes pediátricos. Población: Niña de 3,5 años y Niño de 8 meses.	Paciente femenina con episodios mioclónicos hipoglucémicos repetidos por insuficiencia suprarrenal. Además, la alacrimia, obvia desde la primera infancia, fue informada incidentalmente por la madre y finalmente condujo al diagnóstico clínico del síndrome triple A. Paciente masculino se presentó por anisocoria y atrofia óptica unilateral. La resonancia magnética reveló hipotrofia del vermis cerebeloso. El retraso psicomotor, el retraso en el crecimiento y los vómitos frecuentes conducen a un estudio diagnóstico adicional. La acalasia fue diagnosticada radiológicamente. Además, la madre mencionó ausencia de lágrimas desde el nacimiento, lo que llevó al diagnóstico clínico de síndrome triple A. En estos pacientes, la alacrimia—una característica autonómica—fue el primer signo clínico que apareció. Sin embargo, no se consideró relevante en el contexto de una posible enfermedad subyacente.	Aunque la alacrimia se describe comúnmente como el signo más precoz y constante del síndrome triple A, en muchos casos sólo se reconoce como parte de un trastorno congénito en retrospectiva, después de la aparición de características adicionales del síndrome triple A. La alacrimia debe percibirse como un síntoma de alerta en niños y el síndrome triple A se deben considerar si están presentes características clínicas adicionales. Las pruebas genéticas deben tomarse incluso en ausencia de todos signos clínicos “clásicos”.	Estudio observacional descriptivo: Reporte de casos

TABLA 1. SÍNTESIS CUALITATIVA ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

AUTOR, PAÍS, AÑO	OBJETIVO Y POBLACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	DISEÑO
Gaiani et al. Europa 2020 (11)	<p>Objetivo: Realizar una revisión del tema en los medios de información e Internet y la descripción de 2 casos.</p> <p>Población: Dos hermanas una de 8 y otra de 6 años.</p>	<p>Una niña de 8 años ingresó en la Unidad de Atención Pediátrica de Parma después de un episodio caracterizado por convulsiones con pérdida del conocimiento e hipertonia generalizada que dura unos minutos. Su hermana, una niña de 6 años, presentó un cuadro de vómitos recurrentes y retraso del crecimiento.</p> <p>A ambas niñas se les realizó pruebas de laboratorio, esofagogastroduodenoscopia e imágenes radiológicas. La primera paciente tenía la tríada completa (alacrimia, acalasia, insuficiencia suprarrenal), mientras que la segunda presentaba solo alacrimia y acalasia. Fueron tratadas con hidrocortisona oral para la enfermedad de Addison y con lágrimas artificiales en el primer caso. Después de muchas dilataciones endoscópicas neumáticas y terapia con nifedipina, ambos pacientes se sometieron a una miotomía de Heller por acalasia.</p>	<p>El síndrome de Allgrove es un trastorno multisistémico poco común. Cuanto más tiempo se retrasa el diagnóstico, mayor es el grado en que este síndrome puede ser potencialmente mortal, principalmente debido a la hipoglucemia debida a la insuficiencia suprarrenal. El síntoma de bandera roja de la alacrimia debería instigar la investigación de acalasia y/o enfermedad de Addison.</p>	<p>Revisión de la literatura y reporte de casos.</p>
Bouliari, A et al. Estados Unidos 2019 (12)	<p>Objetivo: Reportar una nueva mutación en el gen AAAS en la que los hallazgos neurológicos son sutiles, pero importantes.</p> <p>Población: Dos hermanos de 12 (masculino) y 5 años (femenino).</p>	<p>Se habla de dos hermanos que presentan signos diferentes y el trastorno, incluido el trastorno neurológico, disfunción encontrada en diferentes edades. El análisis genético reveló que ambos pacientes tienen las mismas mutaciones heterocigotas compuestas en el gen AAAS. Estas mutaciones consisten en una nueva mutación (c. 500 C> A, A167E) y una mutación descrita previamente (c.1331 + 1G> A / IVS14 + 1 G> A). Se llegó al diagnóstico de síndrome triple A con base en sus hallazgos clínicos y genéticos.</p>	<p>La característica única de estos dos casos es la nueva mutación en la AAAS. Además, muestran la variabilidad genotipo-fenotipo de la enfermedad, así como la importancia de la identificación temprana de las anomalías neurológicas, que puede resultar en una intervención temprana y posiblemente en mejores resultados.</p>	<p>Estudio observacional descriptivo: Reporte de casos</p>
Ismail AF, et al. Turquía 2012 (13)	<p>Objetivo: Describir la utilidad de la hipoglicemia como síntoma inicial del síndrome de Allgrove</p> <p>Población: Niño de seis años.</p>	<p>Se presenta un niño de seis años que tuvo ataques hipoglucémicos recurrentes asociados con convulsiones. Los electrolitos, el perfil de glucosa de 24 horas y el nivel de cortisol basal fueron normales. Tanto las pruebas de estimulación con ACTH cortas como las prolongadas mostraron respuestas subnormales (ausencia de aumento en el nivel de cortisol basal). Se perdió el seguimiento del paciente durante tres años, después de lo cual presentó fatigabilidad crónica y retraso en el crecimiento. Tenía antecedentes de vómitos a repetición y disfagia progresiva a líquidos, hallazgo característico de la acalasia. Se sospechó del síndrome triple A, especialmente cuando los padres informaron que el niño solía llorar sin lágrimas. El paciente fue tratado con lágrimas artificiales, glucocorticoides orales y miotomía de Heller.</p>	<p>En el síndrome de Allgrove, la insuficiencia suprarrenal no ocurre inmediatamente en el período posnatal, sino que resulta de un trastorno progresivo que lleva a una hipofunción de la glándula suprarrenal en un tiempo variable después del nacimiento. la presencia de características adicionales, especialmente alacrimia o hipolacrimia, ayuda al diagnóstico. Aunque la alacrimia comienza temprano en la infancia, los padres y los médicos la pasan por alto en esta etapa del diagnóstico. La acalasia del cardias ocurre en aproximadamente el 75% de todos los casos de síndrome de Allgrove y puede ser el síntoma dominante de este síndrome.</p>	<p>Carta el editor con reporte de caso</p>

(ACTH), acalasia y alacrimia (1). Esta triada completa puede estar presente en aproximadamente el 70% de los casos durante la primera década de la vida. En estos pacientes se han informado diferentes mutaciones en el gen AAAS, describiendo una amplia variabilidad en la edad de aparición y gravedad de los síntomas (2,8,9,14).

En el síndrome de Allgrove la insuficiencia adrenal afecta hasta al 85% y no ocurre inmediatamente en el período postnatal, sino que resulta de un trastorno progresivo que lleva a una hipofunción de la glándula suprarrenal en un tiempo variable después del nacimiento (6,13,14). Reconocer la variabilidad en

sus manifestaciones es importante para su abordaje y tratamiento oportuno. Es importante conocer los diversos espectros de función suprarrenal (deficiente, insuficiente o compensada) teniendo en cuenta que según el grado de deficiencia, serán más floridos y severos los síntomas (2,4,7,14).

El paciente de este reporte se presentó inicialmente con un cuadro con síntomas gastrointestinales, deshidratación grado III, con posterior aparición hipoglucemia, convulsiones e hipotensión severa. Dada la evolución tórpida y la pobre respuesta al tratamiento inotrópico, se sospechó de insuficiencia suprarrenal (inicialmente) de origen central. Posterior a su egreso hospitalario, y tras un interrogatorio dirigido se evidenció historia de hiperpigmentación y alacrimia.

Por lo anterior, el síndrome de Allgrove debe distinguirse de la deficiencia familiar de glucocorticoides, ya que ambos se manifiestan durante la primera década de vida con hipoglucemia e hiperpigmentación y se deben a la insensibilidad a la ACTH (5,13,15). Sin embargo, la presencia de características adicionales ayudan al diagnóstico. Según la revisión realizada, la alacrimia es el síntoma reportado con aparición más temprana y en la mayoría de los casos está presente desde el nacimiento. Ocurre debido a anomalías estructurales en la glándula lagrimal y desregulación autonómica. Sin embargo, pasa desapercibido por los familiares y médicos, como lo ocurrido en este caso (2,7,10,13).

Si bien el síndrome de Allgrove se presenta como una triada, numerosos reportes de caso informan diversidad clínica en el cuadro inicial y hasta diadas (5,9). En este caso, por ejemplo, no se ha presentado la acalasia (presente hasta en el 57% de los casos) (4). La literatura ha informado que la acalasia ocurre por falta de óxido nítrico sintasa neuronal en los plexos autonómicos del esófago hasta 1 a 4 años después de la aparición de la insuficiencia suprarrenal (16).

Otros síntomas reportados son el retraso en el desarrollo, la baja talla, la discapacidad intelectual, los rasgos dismórficos, la hipotonía, la dificultad para deglutir y los vómitos. Sin embargo, estos síntomas pueden variar incluso entre pacientes portadores de la misma mutación (2,4,7). Los datos de la literatura

disponibles y los informes de casos confirman la rareza de este síndrome y la variedad de síntomas o enfermedades asociadas, que incluso pueden preceder a las manifestaciones clínicas cardinales. Además, aunque el inicio en edad pediátrica es habitual, se reportan casos con diagnóstico en edad adulta (17–20).

El reconocimiento precoz de un síndrome tan raro requiere que los pediatras tengan un alto índice de sospecha y evalúen a los pacientes de forma integral para detectar otros signos y síntomas sutiles que se relacionen con el cuadro (4,5). Con base en la experiencia generada de este caso, se recomienda que ante la sospecha de insuficiencia adrenal, se indague la presencia de alacrimia y se realicen análisis moleculares. No existe cura para el síndrome triple A y el tratamiento se enfoca en controlar las condiciones individuales. En todos los niños con mutación en el gen AAAS, es necesario un seguimiento regular de la función suprarrenal y comenzar la terapia de sustitución tan pronto se detecte insuficiencia suprarrenal (8,9,12,13). El manejo temprano puede prevenir complicaciones potencialmente mortales y mejorar el pronóstico (6). Por otro lado, la alacrimia se maneja aplicando lubricantes tópicos y la acalasia se puede tratar con dilatación neumática con balón o miotomía de Heller (21). La dificultad en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de este síndrome se explica dada la falta de conciencia de los médicos sobre la enfermedad. Por esto se resalta la visibilidad que los reportes de caso pueden brindar, sobre todo en casos donde no se presenta la triada clásica.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno de los autores declara tener algún conflicto de interés con relación al tema desarrollado en este artículo o con la revista médica sanitas.

FINANCIACIÓN

No se recurrió a ninguna convocatoria o fuente de financiación externa para la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, Macaulay JC. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet*. 1978 Jun 17;1(8077):1284–6. [https://10.1016/s0140-6736\(78\)91268-0](https://10.1016/s0140-6736(78)91268-0)
2. Roucher-Boulez F, Perriere AB de la, Jacquez A, Chau D, Guignat L, Vial C, et al. Triple-A syndrome: a wide spectrum of adrenal dysfunction. *European Journal of Endocrinology*. 2018 Mar 1;178(3):199–207. <https://10.1530/EJE-17-0642>
3. Tullio-Pelet A, Salomon R, Hadj-Rabia S, Mugnier C, de Laet MH, Chaouachi B, et al. Mutant WD-repeat protein in triple-A syndrome. *Nat Genet*. 2000 Nov;26(3):332–5. <https://10.1038/81642>
4. Polat R, Ustyol A, Tuncez E, Guran T. A broad range of symptoms in allgrove syndrome: single center experience in Southeast Anatolia. *J Endocrinol Invest*. 2020 Feb;43(2):185–96. <https://10.1007/s40618-019-01099-2>
5. Goswami S, Roy A, Bhattacharjee R, Shivaprasad KS, Chakraborty PP, Selvan C, et al. The “Double A” phenotype: Portending Allgrove’s syndrome and averting adrenal crisis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Dec;16(Suppl 2):S367–8. <https://10.4103/2230-8210.104095>
6. Kasar PA, Khadilkar VV, Tibrewala VN. Allgrove syndrome. *Indian J Pediatr*. 2007 Oct;74(10):959–61. <https://10.1007/s12098-007-0179-7>
7. Diaz J, Kane TD, Leon E. Evidence of GMPPA founder mutation in indigenous Guatemalan population associated with alacrima, achalasia, and mental retardation syndrome. *Am J Med Genet*. 2020 Mar;182(3):425–30. <https://10.1002/ajmg.a.61476>
8. Koehler K, Hackmann K, Landgraf D, Schubert T, Shakiba M, Kariminejad A, et al. Homozygous deletion of the entire AAAS gene in a triple A syndrome patient. *European Journal of Medical Genetics*. 2019 Jul;62(7):103665. <https://10.1016/j.ejmg.2019.05.004>
9. Singh K, Puri RD, Bhai P, Arya AD, Chawla G, Saxena R, et al. Clinical heterogeneity and molecular profile of triple A syndrome: a study of seven cases. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018 Jul 26;31(7):799–807. <https://10.1515/jpem-2018-0023>
10. 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 Jan 15;18(1):6. <https://10.1186/s12887-017-0973-y>
11. 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 (Baltimore)*. 2020 May 29;99(22):e20474. <https://10.1097/MD.00000000000020474>
12. Bouliari A, Lu X, Persky RW, Stratakis CA. Triple A syndrome: two siblings with a novel mutation in the AAAS gene. *Hormones (Athens)*. 2019 Mar;18(1):109–12. <https://10.1007/s42000-018-0089-2>
13. Ismail AF, Mohamed S, Ezz-Elregal M, Talat I, Muthurajan S, Fouda A. Associations with hypoglycemia are useful: a case report of Allgrove syndrome. *Turk J Gastroenterol*. 2012;23(5):608–9. <https://10.4318/tjg.2012.0384>
14. Flokas ME, Tomani M, Agdere L, Brown B. Triple A syndrome (Allgrove syndrome): improving outcomes with a multidisciplinary approach. *PHMT*. 2019 Aug;Volume 10:99–106. <https://10.2147/JMDH.S178507>
15. Dhar M, Verma N, Singh RB, Pai VK. Triple A to triple S: From diagnosis, to anesthetic management of Allgrove syndrome. *J Clin Anesth*. 2016 Sep;33:141–3. <https://10.1016/j.jclinane.2016.02.035>
16. Roman S, Nicolino M, Mion F, Tullio-Pelet A, Péré-Vergé D, Souquet JC. Triple-a syndrome: a rare etiology of adult achalasia. *Dig Dis Sci*. 2005 Mar;50(3):440–2. <https://10.1007/s10620-005-2454-7>
17. MaheshKumar K, Mahadevan S, Ramaswamy P. 4th A in a triple A syndrome–A rare case report. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2020 Jun 24;31(6). <https://10.1515/jbcpp-2019-0293>
18. Vishnu VY, Modi M, Prabhakar S, Bhansali A, Goyal MK. “A” motor neuron disease. *J Neurol Sci*. 2014 Jan 15;336(1–2):251–3.
19. Jayant SS, Gupta R, Agrawal K, Das L, Dutta P, Bhansali A. Triple A (Allgrove) syndrome due to AAAS gene mutation with a rare association of amyotrophy. *Hormones (Athens)*. 2021 Mar;20(1):197–205. <https://10.1007/s42000-020-00217-7>
20. Manoria P. Triple A syndrome: a case report. *Trop Doct*. 2021 Apr;51(2):263–5. <https://10.1177/0049475520961944>
21. Li Y, Fallon SC, Helmrath MA, Gilger M, Brandt ML. Surgical treatment of infantile achalasia: a case report and literature review. *Pediatr Surg Int*. 2014 Jun;30(6):677–9. <https://10.1007/s00383-014-3493-y>