

Le syndrome d'Allgrove : une étiologie rare d'insuffisance surrénalienne en pédiatrie

Allgrove syndrome: a rare etiology of adrenal insufficiency in pediatrics

Aicha Laargane¹, Ahmed Gaouzi²

¹ Service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, CHU Ibn Sina, Rabat - Maroc

² Service d'endocrinologie pédiatrique P2 Hôpital d'enfant CHU Ibn Sina, Rabat - Maroc

Correspondance à :

Aicha LAARGANE

dr.aichalaargane@gmail.com

DOI : <https://doi.org/10.48087/BJMSr.2017.4125>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

Le syndrome Triple A ou maladie d'Allgrove est une maladie génétique complexe, multi-systémique et très rare. Ce syndrome associe une insuffisance surrénalienne par résistance adrénocorticotrope (ACTH) avec un déficit isolé en glucocorticoïdes, une achalasia et une alacrymie. A ce tableau typique se greffent des perturbations neurologiques sévères, parfois très invalidantes, touchant le système nerveux central, autonome et périphérique, qualifiant le syndrome de quadruple A. De ce fait, il apparaît comme étant un syndrome neuroendocrinien engendrant une symptomatologie atypique, ce qui augmente le risque d'errances diagnostiques. Nous rapportons les particularités diagnostiques de ce syndrome à partir de deux observations portant sur 2 enfants consultant pour un retard statur pondéral avec absence de sécrétions lacrymales depuis la naissance. Le diagnostic chez nos patients a été retenu devant le syndrome cardinal ; alacrymie, achalasia et insuffisance surrénalienne, dont la particularité est l'association à un déficit en minéralocorticoïde qui est inhabituel dans le cadre du syndrome d'Allgrove.

Mots-clés : Syndrome d'Allgrove, insuffisance surrénalienne, achalasia, alacrymie

ABSTRACT

Triple A syndrome or Allgrove's disease is a complex, multi-systemic and very rare genetic disorder. This syndrome associates adrenocorticotropic adrenal insufficiency (ACTH) with an isolated glucocorticoid deficiency, achalasia and alacrymia. To this typical presentation we can add severe neurological disturbances which are sometimes very disabling, affecting the central, autonomic and peripheral nervous systems, making of the syndrome a quadruple A syndrome. As such, it appears as a neuroendocrine syndrome generating an atypical symptomatology, thus increasing the risk of diagnostic errors. We report the diagnostic features of this syndrome from two observations on 2 children presenting for a delayed weight-loss with the absence of lachrymal secretions from birth. The diagnosis in our patients was retained thanks the cardinal syndrome; alacrymia, achalasia and adrenal insufficiency, the peculiarity of which is the association with a deficiency of mineralocorticoid which is unusual in the context of Allgrove syndrome.

Keywords: Allgrove syndrome, adrenal insufficiency, achalasia, alacrymia

متلازمة ألغروف: مسببات نادرة لقصور الغدة الكظرية في طب الأطفال

متلازمة الثلاثي أو مرض ألغروف هو اضطراب وراثي معقد متعدد الأنظمة ونادر جدا. هذه المتلازمة تربط قصور الغدة الكظرية مع مقاومة قشر الكظر مع نقص جلايكورتيكويد معزولة، الارتعاش واللاكريميا. في هذه الصورة النمطية تضاف اضطرابات عصبية حادة، أحيانا منهكة ونتيجة لذلك، يبدو أن متلازمة الغدد A. جدا، مما يؤثر على الجهاز العصبي المركزي، الطرفية ومناطق الحكم الذاتي، داعيا المتلازمة رباعي الصم العصبية تسبب أعراض غير نمطية، مما يزيد من خطر الأخطاء التشخيصية. نفيديكم ميزات التشخيص من هذه المتلازمة من ملاحظتين على طفلين يمتازان بعدم قدرتهما على النمو مع عدم وجود الدمع منذ ولادتهما. وقد تم التشخيص في المريضين الذين لدينا بفضل وجود العلامات الأربعة: لكريميا، عدم الارتقاء وقصور الغدة الكظرية، وبالخصوص الارتباط مع نقص الكورتيكويد وهو أمر غير عادي في سياق متلازمة ألغروف.

الكلمات الرئيسية: متلازمة ألغروف قصور الغدة الكظرية، عسر البلع، ألكريميا

INTRODUCTION

Le syndrome Triple A décrit en 1978 par Jeremy Allgrove *et al.* [1], est une affection rare. Moins de 200 cas ont été rapportés dans la littérature [5,13]. Il se manifeste dans la première décennie de vie. Certains cas d'adultes ont été rapportés. Il touche plus fréquemment les populations nord africaines, notamment tunisiennes et algériennes [2].

Ce syndrome est caractérisé par une triade symptomatologique qui explicite le sigle « AAA » issu de l'anglais : *Alacrimia*,

Achalasia et Adrenal insufficiency. A ce tableau typique «AAA», se greffent des perturbations neurologiques sévères, touchant le système nerveux central, autonome et périphérique ; ces atteintes ne sont pas contemporaines de la triade triple A, arrivant plus tardivement, mais sont invalidantes et responsables d'une diminution majeure de la qualité de vie des patients. C'est pourquoi, on qualifie parfois le syndrome de quadruple A (*Alacrimia, Achalasia, Adrenal insufficiency et Autonomic dysfunction*). C'est une maladie génétique autosomique récessive dont le gène responsable, appelé AAAS (*Achalasia*,

Pour citer l'article :

Laargane A, Gaouzi A. Le syndrome d'Allgrove : une étiologie rare d'insuffisance surrénalienne en pédiatrie. *Batna J Med Sci* 2017;4(1):117-20. <https://doi.org/10.48087/BJMSr.2017.4125>

Addisonism, Alacrima Syndrome), code la protéine ALADIN (pour *ALacrima - AChalasia - aDrenal Insufficiency -Neurologic disorder*).

C'est une étiologie très rare de l'insuffisance surrénalienne chez l'enfant, cette dernière étant dominées par les anomalies de l'hormonosynthèse, en particulier l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase [3].

La prise en charge de ces enfants est basée sur la substitution en hormone adrénocorticotrope, et sur la cure chirurgicale de l'achalasia, associées à des mesures symptomatiques permettant d'améliorer leur qualité de vie.

OBSERVATION 1

Il s'agit d'une petite fille de 2 ans, issue d'un mariage consanguin, consultant pour un RSP. La maman rapporte la notion d'absence de sécrétion lacrymale depuis la naissance et une mélanodermie apparue à l'âge de 16 mois. Son examen clinique révèle un retard staturo-pondéral à - 2 DS, pli de dénutrition, une hyperpigmentation de la peau (figure 1) et des larmes presque absentes avec rougeur oculaire bilatérale. La tension artérielle est normale. L'enfant est classée S1P1A1 selon la classification de Tanner, l'examen neurologique ainsi que le reste de l'examen somatique est sans anomalies. L'examen ophtalmologique confirme l'alacrymie avec un test de Shirmer positif. La cortisolémie de 8h est effondrée (0 ng/ml), l'ACTH très élevée (1040 ng/l) et l'aldostérone bas (< 50 pmol/l). Le TOGD objective la présence d'une sténose serrée du bas œsophage (figure 2) tandis que l'imagerie abdominale (échographie, TDM) est sans anomalies. Le diagnostic de maladie d'Allgrove a été retenu devant l'association d'une alacrymie, d'une Achalasia et d'une insuffisance surrénalienne avec déficit en glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes. L'enfant est ainsi mise sous hydrocortisone et fludrocortisone, un traitement symptomatique pour l'alacrymie, avec une éducation thérapeutique et carte d'urgence aussi bien qu'une prise en charge nutritionnelle et suivi en gastrologie pédiatrique. L'évolution est marquée par une amélioration sur le plan clinique avec disparition de la mélanodermie et diminution du taux d'ACTH.



Figure 1. Hyperpigmentation de la peau

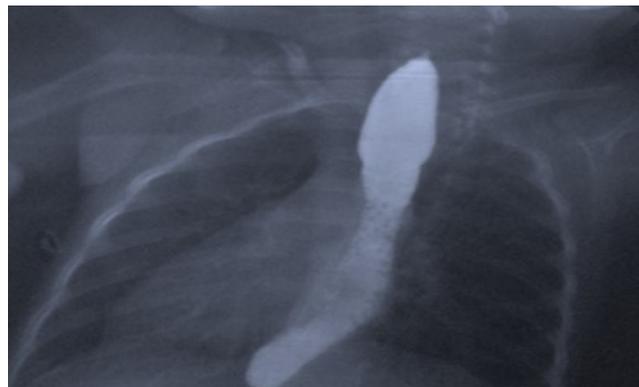


Figure 2. TOGD Sténose du bas œsophage.

OBSERVATION 2

Il s'agit d'un enfant de 2 ans et 4 mois, consultant pour un RSP, ayant comme antécédent un frère atteint par le syndrome de 3 A décédé à l'âge de 5 ans, suivi depuis l'âge de 1 an et 9 mois pour maladie d'Allgrove retenu devant l'association d'une alacrymie présente depuis sa naissance, une insuffisance surrénalienne révélée par un épisode de convulsion avec perte de conscience sur hypoglycémie sévère et une achalasia révélée par des vomissements chroniques rebelles aux antiémétiques et confirmée par un TOGD. L'enfant a été mis sous hydrocortisone et larmes artificielles alors que la cure de l'achalasia a été différée vu le faible poids. L'évolution a été marquée par une stagnation staturo-pondérale. L'examen clinique trouve un poids à 9 Kg et une taille à 84 cm, présence de pli de dénutrition. Il n'y avait pas d'anomalies gonadiques ou troubles neurologiques. La cortisolémie de 8 h était basse à 28 ng/ml, l'ACTH très élevé à 1348 ng/l. Un bilan hydro-électrolytique a été demandé objectivant une hyponatrémie à 131 mEq/L, une natriurèse élevée à 145mEq/L avec un taux d'aldostérone bas < à 50 pmol/L confirmant ainsi le déficit en minéralocorticoïde. Ainsi, l'enfant a été mis sous Fludrocortisone avec une prise en charge nutritionnelle et suivi au service de gastrologie pédiatrique avec bonne évolution clinique et biologique.

DISCUSSION

Le syndrome triple A est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive. Son incidence est inconnue mais environ 200 cas ont été rapportés au monde depuis la description du syndrome en 1978 [4]. La maladie débute dans la petite enfance ou à l'âge adulte, elle est due à des mutations du gène AAAS (12q13) codant pour la nucléoporine ALADIN qu'on peut également retrouver sous le nom ADRAALIN. L'hypothèse expliquant le mécanisme pathogénétique de ce syndrome suggère que la mutation du gène AAAS a pour conséquence un défaut de localisation de la protéine ALADIN au sein du complexe du pore nucléaire ce qui induit un défaut d'importation de molécules intranucléaires, molécules principalement à visée antioxydante et réparatrices des lésions de l'ADN [5,6].

Cliniquement, les 3 signes cardinaux de la maladie peuvent ne pas être tous présents, ou être associés à la dysfonction autonome et à d'autres manifestations neurologiques, respectivement à l'origine des dénominations « syndrome des 2 A » et « syndrome des 4 A » :

L'alacrymie : ce symptôme apparaît comme étant le plus précoce. C'est également le symptôme qui présente la plus grande prévalence au sein de la triade triple A avec environ 90% de sujets atteints. Il est généralement constaté par les parents des patients atteints dans leur première année de vie, et qui présente une absence congénitale du pleur reflexe. Elle peut être asymptomatique ou responsable d'une sécheresse oculaire avec kératite et une augmentation du risque d'infection oculaire. À ce jour, il n'y a pas d'hypothèse précise expliquant cette alacrymie [7,8]. D'autres manifestations oculaires sont possibles telles une hypoesthésie cornéenne, une atrophie optique, une anisocorie et des troubles de la motricité pupillaire par atteinte des nerfs crâniens [9,10]. Le diagnostic est confirmé par le test de Shirmer. Le traitement est basé sur les collyres de substitution lacrymale.

L'achalasia : c'est une relaxation incomplète du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO), associée à un péristaltisme du corps œsophagien. Nommée également mégacœsophage. Cette achalasia provoque une dysphagie basse, une régurgitation, des vomissements, une perte de poids, avec douleur rétrosternale à la longue. Chez les enfants, cela va engendrer des pneumonies récurrentes, une toux nocturne et des problèmes d'alimentation importants. Dans la maladie d'Allgrove, on trouve cette dysphagie basse chez environ 75 % des patients. Au point de vue causal, plusieurs hypothèses ont été décrites. Un ensemble d'études portant sur l'achalasia des patients triple A s'accordent sur le fait que la perte de l'inhibition médiée par les neurones sécrétrices de monoxyde d'azote, associée à une fibrose du feuillet intermusculaire constitue l'élément physiopathologique déterminant conduisant au défaut de relaxation du cardia [11]. Le diagnostic repose sur 3 examens : le transit baryté oesogastro-duodéal (TOGD), la manométrie œsophagienne et la fibroscopie oesogastro-duodénale (FOGD). Plusieurs options thérapeutiques existent dont le but est de diminuer la pression du SIO pour livrer le passage au bol alimentaire : les médicaments myorelaxants, la dilatation pneumatique, l'injection de toxine botulique, la chirurgie (la myotomie d'Heller). La myotomie est efficace dans 92 % des cas et présente les meilleurs résultats sur le long terme [12].

L'insuffisance surrénalienne : Sa fréquence est estimée à 70 % dans la maladie d'Allgrove. D'une manière générale, ce déficit reste cantonné à un hypocortisolisme périphérique isolé. Ce déficit s'installe progressivement et l'âge de survenue est très variable, allant de la première à la troisième décennie, favorisant encore l'errance diagnostique. Néanmoins, ce déficit peut également toucher, de façon inhabituelle, la fonction minéralo-corticoïdienne et la fonction androgénique.

Avant que le syndrome Triple A ne soit documenté, les patients étaient considérés comme des addisonniens (insuffisance surrénalienne lente primitive). D'ailleurs, il existe toujours un retard diagnostique, car le syndrome Triple A ne s'impose pas si facilement pour le praticien, surtout si le tableau clinique général est pauvre.

Classiquement, dans leur première décennie de vie, les enfants Triple A présentent plusieurs épisodes hypoglycémiques. Parfois, la cortisolémie très basse engendre un état comateux, conséquence d'une hypoglycémie majeure [6]. Sur le plan dermatologique, une mélanodermie est présente dans trois quarts des cas ; elle se constitue progressivement lorsque le déficit glucocorticoïde est déjà ancien et le taux d'ACTH suffisamment élevé [13].

Le traitement est basé sur l'apport exogène de glucocorticoïdes (hydrocortisone à dose substitutive entre 15 et 20

mg/m²/j, fractionnée en deux prises au moins chez le petit enfant), minéralocorticoïdes (9 α -fludrocortisone 25 à 150 μ g/j *per os* en deux prises quotidiennes adaptée en fonction du taux plasmatique de rénine), voir de DHEA si besoin (25 à 50 mg de DHEA synthétique sous forme de gélule en 1 prise/j) [3]. Le traitement sera instauré dès la carence établie et sera poursuivi à vie par le patient.

Un bilan régulier est pratiqué pour contrôler le bon équilibre du patient. Le but du traitement substitutif est d'avoir un taux normal d'ACTH, preuve d'un bon rétrocontrôle sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, une pression sanguine également dans la norme ainsi qu'une réserve androgénique satisfaisante. Les patients Triple-A doivent être éduqués afin de connaître tous signes de décompensation de leur insuffisance surrénalienne ou tous événements pouvant induire une décompensation et savoir comment agir lors de ces situations.

L'atteinte neuropathique : les manifestations neurologiques associées au syndrome Triple A ont été longtemps ignorées et rarement explorées. Le symptôme neurologique le plus fréquemment décrit est la dysautonomie, avec un dérèglement global du système neurovégétatif [14]. Les signes pyramidaux, les signes périphériques et les troubles issus du bulbe cérébral (rythme cardiaque, respiration et pression artérielle) sont aussi largement évoqués [10]. Le tableau neurologique se compose de différents éléments symptomatologiques [15]. Il n'y a pas de règles précises, les intensités peuvent être variées mais la lente dégradation des symptômes semble être la seule notion commune à l'ensemble des patients triple A [16,17]. Cette atteinte impute très fortement la qualité de vie des patients, surtout qu'à l'heure actuelle, aucun traitement ne peut leur être proposé. Seule l'hypotension orthostatique peut être corrigée par des médicaments type alpha-1-sympathicomimétiques directs [16].

CONCLUSION

Le syndrome Triple A est une maladie génétique neuro-endocrinienne d'une grande hétérogénéité clinique, rendant l'approche difficile au sein de cette maladie et présentant une errance diagnostique importante. La prise en charge doit être précoce et multidisciplinaire nécessitant une surveillance régulière pour guetter les autres complications en particuliers l'achalasia et les troubles neurologiques et impose un conseil génétique dans la fratrie.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

- Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, Macaulay JC. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet* 1978;1:1284 - 6 .
- Kallabi F, Boudjella L, Tebaibia A, Kamoun H. Étude génétique du syndrome d'Allgrove dans la région du Maghreb : histoire de mutation majoritaire et effet fondateur. *SFE Lyon 2014/Annales d'endocrinologie* 2014 ; 336-340.

3. Pinto-Primard G, Polak M. Particularités des insuffisances surrénaliennes chez l'enfant Act. Méd. Int. Métabolismes - Hormones - Nutrition, Volume VI, n° 5, septembre-octobre 2002.
4. Cherif Ben Abdallah et al., A Tunisian Patient with Two Rare Syndromes: Triple A Syndrome and Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism Horm Res Paediatr 2014;82:338- 343.
5. Lee HC, Wei YH. Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation, and apoptosis in aging. Exp Biol Med. 2007 and 232:592-606.
6. Storr HL, Kind B et al. Deficiency of ferritin heavy-chain nuclear import failure caused by triple A syndrome implies nuclear oxidative damage as the primary disease mechanism. Mol Endocrinol. 2009 : 2086-94, 23.
7. Clark AJL, Weber A. Adrenocorticotropin insensitivity Syndromes. Endocrine Reviews, 1998; 19:828.
8. Kiyokazu N, Masafumi W, Hisayoshi K, et al. FACS laparoscopic Esophagomyotomy With Dor Anterior fundoplication in child with Achalasia, surgical laparoscopy and endoscopy percutaneous technique : volume 10(4), August 2000, p 236-238.
9. Flament J, Starck D, Oeile et pathologie générale. Rapport SFO 1997. Edition Masson, Paris ; 1997, p. 548 -9.
10. Prpic I, Huebner A, Persic M, Handschug K, Pavletic M. Triple A syndrome: genotype-phenotype assessment. Clin Genet, 2003; 63: 415-7.
11. Petersen RP, Martin AV. Synopsis of investigations into proposed theories on the etiology of achalasia. Dis Esophagus. 2012 and 305-10, 25(4).
12. Boeckxstaens GE, Annese V, et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. N Engl J Med, 2011 and 1807-1816, 364.
13. Jones D, Kay M, Craigen W, et al. Coal-black hyperpigmentation at birth in a child with congenital adrenal hypoplasia. J Am Acad Dermatol 1995;33:323-6.
14. Kimber J, McLean BM et al. Allgrove or 4"A" syndrome : an autosomal recessive syndrome causing multisystem neurological disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003 : 74 and 654-57.43.
15. Miroslav Domic, Nina Barisic et al. Long-term clinical follow-up and molecular genetic findings in eight patients with triple A syndrome. Eur J Pediatr. 2012 : 171 and 1453-59.
16. Dixit A, Chow G, Sarkar A. Neurologic Presentation of Triple A Syndrome. Pediatric Neurology 45 (2011) 347- 349.
17. Mazzone L, Postorino V et al. Longitudinal neuropsychological profile in a patient with triple A syndrome. Case Rep Pediatr. 2013:604921.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- I. Open access : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- II. Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- III. Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- IV. Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com

ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.com

