

Klinik ve genetik bulguları ile Triple A sendromu: Bir vaka takdimi

Yeliz Çağan Appak^{1,*}, F. Sırrı Çam², Gülseren Evirgen Şahin², Safiye Uluçay³, Angela Huebner⁴, Erhun Kasırğa⁵

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Tıbbi Genetik Doçenti, ³Tıbbi Genetik Araştırma Görevlisi, ⁵Pediyatri Profesörü, Dresden Technical University Tıp Fakültesi ⁴Pediyatri Profesörü

*İletişim: yelizcagan@yahoo.com

SUMMARY: Çağan Appak Y, Çam FS, Evirgen Şahin G, Uluçay S, Huebner A, Kasırğa E. (Department of Pediatrics, Celal Bayar University Faculty of Medicine, Manisa, Turkey). Triple A syndrome with clinical and genetic findings: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2014; 57: 195-199.

Triple A syndrome (Allgrove syndrome) is a rare autosomal recessive disease characterized by achalasia, alacrima, adrenal insufficiency, and progressive neurological syndrome. This syndrome is caused by mutations in the achalasia-addisonianism-alacrima syndrome (AAAS) gene in the chromosome 12q13 region. We present a nine-year-old boy who had vomiting and progressive dysphagia since six years of age. Achalasia was determined with barium esophagography and esophagus manometric investigation. He had positive Schirmer test (<5 mm) and bilateral optic disc atrophy. The patient's serum cortisol levels were normal and cortisol response was low with ACTH stimulation test. Genetic analysis revealed a homozygous mutation (c.1066_1067delCT) in exon 11 of the AAAS gene, and her younger brother and sister were heterozygous carriers of this mutation. For treatment of achalasia, calcium channel blocker therapy was started, and botulinum toxin was applied to the distal esophagus. The patient's vomiting decreased but continued; his symptoms resolved after the implementation balloon dilation of the esophagus.

Key words: triple A syndrome, AAAS gene mutation, achalasia.

ÖZET: Triple A sendromu (Allgrove sendromu) akalazya, alakrima, adrenal yetmezlik ve progresif nörolojik hastalıkla karakterize seyrek görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Bu sendromla ilişkili gen kromozom 12q13 bölgesinde AAAS (Achalasia-Addisonianism-Alacrima syndrome) geni olarak tanımlanmaktadır. Bu yazıda altı yaşından beri kusma ve ilerleyici disfajisi olan dokuz yaşında erkek çocuğu sunuldu. Hastanın baryumlu ösefagus grafisi ve ösefagus manometrik incelemesi akalazya ile uyumlu idi. Schirmer testi pozitif (<5 mm) ve bilateral optik disk atrofisi vardı. Serum kortizol düzeyi normal olan hastanın, ACTH stimülasyon testi ile kortizol yanıtı düşüktü. Genetik analizde AAAS geni ekson 11'de homozigot mutasyon (c.1066_1067delCT), bir erkek kardeşi ve bir kız kardeşinde ise heterozigot mutasyon olduğu saptandı. Akalazya tedavisinde kalsiyum kanal bloker tedavisi başlanan hastanın, ösefagus distaline botulinum toksini uygulaması yapıldı. Kusmaları azalmakla beraber devam eden hastaya ösefagus balon dilatasyonu uygulaması sonrası yakınmaları düzeldi.

Anahtar kelimeler: triple A sendromu, AAAS gen mutasyonu, akalazya.

İlk kez 1978 yılında tanımlanan triple A sendromu seyrek görülen, otozomal resesif, ACTH dirençli adrenal yetmezlik, alakrima ve akalazya ile karakterize bir hastalıktır.¹ Ek olarak çeşitli nörolojik problemler

santral, periferik ve otonomik sinir sistemini etkileyebilir, dermatolojik bulgular görülebilir.² Bu sendromdan sorumlu gen kromozom 12q13 bölgesinde AAAS geni olarak tanımlanmıştır. Triple A sendromlu hastalarda AAAS geninde

farklı klinik tablolara neden olan birçok farklı mutasyon bildirilmiştir.³ Bu yazıda dokuz yaşında disfaji nedeni ile getirilen, incelemeler sonucunda akalazya saptanan, triple A sendromundan şüphelenilerek bakılan göz muayenesinde Schirmer testi <5 mm, ACTH stimülasyon testinde kortizol düzeyi düşük, homozigot AAAS gen mutasyonu bulunan ve aile incelendiğinde iki kardeşinde de AAAS heterozigot mutasyonu saptanan bir olgu sunulmaktadır. Triple A sendromunda tüm bulgular başvuru anında görülmeyebilir, bu nedenle sendromun düşünüldüğü hastaların ayrıntılı incelenmesi ve uzun dönem yakın izlemi, bu sendromun tanısı ve birçok sistemi ilgilendirebilen klinik bulguların erken fark edilmesi açısından önemlidir. Hastalığın genetik geçişi de göz önünde bulundurularak hastamız ve kardeşlerinde olduğu gibi aile bireylerinin genetik analizi ve klinik takibi de yapılmalıdır.

Vaka Takdimi

Dokuz yaşında erkek hasta üç yıldır olan ve son altı aydır giderek artan beslenme sonrası yediklerini içerir tarzda kusma nedeni ile getirildi. Katı besinlerle kusma şikayeti belirgin olan hastanın sıvı besinlerle de kusması vardı. Hastanın gözlerinde kuruluk şikayeti olduğu öğrenildi. Anne babası ikinci derece akraba olan hastanın vücut ağırlığı 3-10. persentil, vücut boyu <3.persentil saptandı. Fizik muayenede sol ayak bileği medial kesimde hiperpigmente lezyonu, yaygın deri kuruluğu ve pitozisi vardı. Ösefagus klirens sintigrafisinde ösefagus geçiş (transit) zamanının ösefagusun distal kesiminde belirgin olarak uzadığı izlendi. Baryumlu ösefagus grafisinde ösefagus üçte bir alt kesimde derin peristaltizm izlenmemekteydi. Ösefageal manometrik inceleme de ortalama alt ösefagus sfinkter basıncı 30 mmHg, ösefagus gövdesinde kontraksiyon amplitütleri düşük ve nonperistaltik saptandı; bulgular akalazya için tipikti. Hastanın göz muayenesinde optik diskler bilateral temporalde soluk, sol gözde anizokori ve Schirmer testi <5 mm saptandı. Hastanın işitme testi normal olarak değerlendirildi. Nörolojik değerlendirmede hastanın elektromiyografik incelemesi (EMG) ve kranial manyetik rezonans (MR) görüntülemesi normal saptandı, zihinsel yetersizlik izlenmedi. Olgunun serum kortizol düzeyi normal olmasına karşın ACTH stimülasyon testi ile kortizol düzeyi düşük belirlendi. Kardiyolojik

değerlendirilmede tilt testi ve Holter testi normal saptandı, otonomik disfonksiyon yönünde değerlendirilmedi.

Triple A sendromu düşünülen hastanın yapılan moleküler analizinde AAAS geni ekson 11'de homozigot mutasyon (c.1066_1067delCT), bir erkek kardeşi ve bir kız kardeşinde ise heterozigot mutasyon olduğu saptandı (Şekil 1). Bu iki kardeşten birinde dizartri, diğesinde ise pitozis vardı (Şekil 2).

İzlemde kusmalarının artması nedeni ile akalazya tedavisi için kalsiyum kanal blokör tedavisi başlanan hastaya genel anestezi altında ösefagus distaline botulinum toksini (Botox) uygulaması yapıldı. Botulinum toksini 4 IU/kg toplam dozu alt ösefagus sfinkterinde dört kadrana bölünerek uygulandı. Botox uygulaması sonrası hastanın kusmalarında hafif azalma olduğu görüldü. Kusmaları azalmakla beraber devam eden hastaya ösefagus balon dilatasyonu uygulandı. Balon dilatasyon sonrası yakınmaları düzeldi.

Tartışma

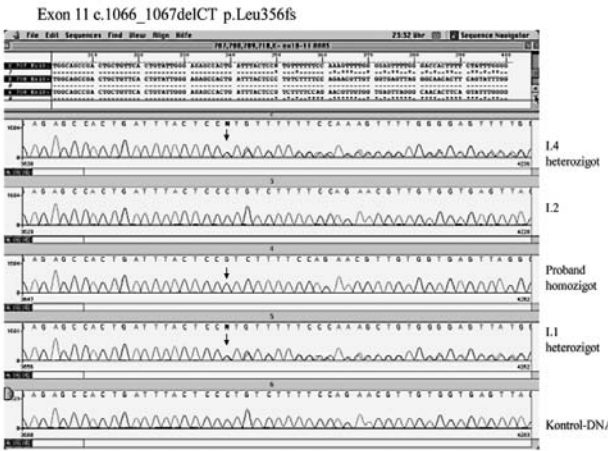
Allgrove sendromu olarak da isimlendirilen triple A sendromu akalazya, alakrima ve adrenal yetmezlik triadı ile tanımlanmaktadır. Gazarian ve arkadaşarı² bu sendromun otonomik disfonksiyon, motor nöropati, duysal bozukluklar, zihinsel yetersizlik gibi nörolojik bozuklukların görülebilmesi nedeni ile 4A sendromu olarak adlandırılmasını önermektedir. Hastalığın insidansı bilinmemektedir, literatürde vaka takdimleri şeklinde görülmektedir.

Adrenal yetmezlik bu hastalarda genellikle prepubertal dönemde görülmektedir. Hastalar hipoglisemi bulguları ve şok gibi primer adrenal yetmezlik klasik bulguları ile başvurabilir. Bununla beraber literatürde 20-30 yaşlarında tanı alan vakalar olup, adrenal yetmezliğin olmaması tanıyı dışlatmaz.^{4,5} Kılıçlı ve arkadaşarı⁶ üriner sistem enfeksiyonu ve gastrointestinal kanamanın tetiklediği adrenal kriz ile başvuran 23 yaşında sekiz yıldır akalazya nedeni ile izledikleri vakalarında, göz muayenesinde alakrimanın saptanması üzerine Allgrove sendromu tanısını koymuşlardır. Hastamızın izleminde adrenal kriz bulguları hiç görülmedi, serum kortizol düzeyi normal olmasına karşın ACTH stimülasyon testi ile kortizol düzeyi düşük saptandı.

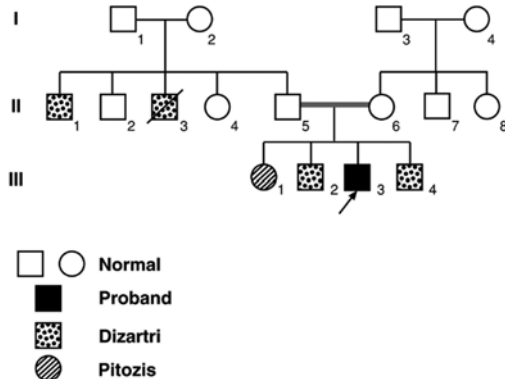
Alakrima bu sendromda erken bulgu olarak

görülür ve bebeklik döneminde ortaya çıkar.⁷ Literatürde alakrımının çocukluk döneminde ortaya çıktığını vurgulayan olgu sunumu da bulunmaktadır.⁶ Schirmer testi alakrımaya veya gözyaşı üretimindeki defekti doğrulayan testtir. Mullaney ve arkadaşları⁸ orbital görüntülemelerde lakrimal glandların küçüklüğü ve lakrimal biyopside seröz salgı bezlerinin sayısının azlığına dikkat çekmişlerdir. Bunun dışında lakrimasyon parasempatik kontrol altındadır, otonomik disregulasyon sonucunda lakrimasyonun azaldığı düşünülmektedir.⁹ Hastamızın göz muayenesinde Schirmer testi <5mm olup gözyaşı üretiminde defekt olduğu gösterilmiştir.

Ösefageal akalazyaya çocuklukta seyrek görülür. Gastroösefageal sfinkter relaksasyon defekti ve proksimal ösefagustaki dilatasyon, ösefagus gövdesindeki peristaltizm yokluğu ile karakterizedir. Akalazyaya, triple A sendromunun



Şekil 1. Hastanın moleküler analizinde AAAS geni ekson 11'de homozigot mutasyon (c.1066_1067delCT), bir erkek kardeşi ve bir kız kardeşinde ise heterozigot mutasyon olduğu saptandı.



Şekil 2. Aile soyağacı.

bir parçası olabilir ve otozomal resesif kalıtım gösterir.¹⁰ Triple A sendromunda adrenal yetmezlik tanısı genellikle bizim hastamızda olduğu gibi akalazyaya tanısı ile eş zamanlı veya sonrasında konulur.¹¹ Ösefagus manometrik incelemesi ösefageal akalazyayı göstermede kolay uygulanabilir olması ve yüksek doğruluk payı nedeni ile yaygın olarak kullanılmaktadır.¹² Akalazyanın tedavisinde alt ösefagus sfinkter basıncının azaltılması primer amaçtır. Tedavide ilk sırada kalsiyum kanal blokleri, balon dilatasyonu (hidrostatik veya pnömotik), botulinum toksin enjeksiyonu veya cerrahinin (Heller miyotomi) uygulanması konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada triple A sendromu olan hastalarda cerrahi tedavi ile daha güvenli, efektif ve yüksek tedavi başarısı elde edildiği görülmüştür.¹³ Hastamızda öncelikli kalsiyum kanal blokör tedavisi başlandı ve botulinum toksin enjeksiyonu uygulandı, kusmaları azalmakla beraber devam eden hastaya ösefagus balon dilatasyonu uygulandı. Hastanın bu tedaviler sonrası bulgularında düzelleme olması nedeni ile öncelikli cerrahi tedavi planlanmadı.

Triple A sendromunda görülebilen birçok nörolojik bulgu son yapılan çalışmalar ile gösterilebilmiştir. En sık görülen bulgu disotonomi olup bulbar disfonksiyon, periferik nöropati ve piramidal bulgular da görülür.⁴ Disotonominin otonomik nöropatiye bağlı olduğu düşünülmektedir, kognitif bulgular ise özellikle pediatrik hastalarda tanımlanmıştır.¹⁴ Bununla beraber endokrin ve gastrointestinal semptomlar genellikle daha belirgin olup çoğu hastada ilk bulguları oluşturur. Geç başlangıçlı hastalarda daha çok nörolojik bulgular ön planda olup, tanıda yanıltıcı olabilir.^{15,16} Hastamızda EMG ve kranial MR görüntülemesi normal saptandı. Anormal pupiller refleks, anizokori, optik atrofi ve Horner sendromu oftalmik ve nöro-oftalmik bulgular olarak triple A sendromda görülebilir.¹⁷ Bizim hastamızda da pitozis, sol gözde anizokori ve optik diskler bilateral temporalde soluk saptandı. Literatürde optik sinir atrofi klinik olarak optik diskte solukluk veya görsel uyarılmış potansiyellerde azalmış amplitüd olarak kendini göstermektedir.¹⁸ Hastamızda optik disklerde bilateral temporalde solukluk saptanması bilateral optik disk atrofi lehine değerlendirildi. Triple A sendromunda alt kranial sinir zayıflığı dizatri, nazal konuşma,

hiperrefleksi ve ataksi ile sonuçlanabilir.¹⁹ Hastamızın kardeşinde dizartri olup, hastamızda dizartri bulunmamaktaydı. Triple A sendromunda otonomik bozukluk nedeni ile ortostatik hipotansiyon görülebilir, hastamızın kardiyolojik incelemesi otonomik disfonksiyon yönünde değerlendirilmedi.²⁰ Literatürde işitme kaybı olan olgu bildirilmiş olmakla beraber hastamızda işitme kaybı da saptanmadı.²¹

Triple A sendromunda mikrosefali, pes kavus, skolyoz, büyüme geriliği ve ayak deformitesi gibi ortopedik ve iskelet deformiteleri çok seyrek olarak görülebilir.^{4,22} Hastamızda büyüme geriliği olup, iskelet deformitesi saptanmadı. Deri bulgusu olarak bu hastalarda hiperpigmentasyon görülebilir, bukkal mukoza ve skar dokusundaki pigmentasyon değişiklikleri dikkatli incelenmelidir. Palmar veya plantar hiperkeratozis ve kötü yara iyileşmesi de görülebilen bulgular arasındadır.⁷ Fizik muayenede sol ayak bileği medial kesimde hiperpigmente lezyonu ve yaygın deri kuruluğu dışında hastamızın deri bulgusu bulunmamaktaydı.

Triple A sendromu otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Bu sendromla ilişkili gen kromozom 12q13 bölgesinde AAAS (Achalasia-Addisonianism-Alacrima syndrome) geni olarak tanımlanmıştır. Bu gen 546 aminoasitten oluşan ALADIN (alacrimia, achalasia, adrenal insufficiency, neurological disorder) proteinini kodlar. Bu protein 'WD repeat family' ailesinin bir üyesidir ve nükleer por kompleksinde (NPK) yer aldığı düşünülmektedir.²³ ALADIN proteini NPK'nin santral sیتoplazmik tarafında lokalizedir ve fonksiyonu net olarak bilinmemektedir.²⁴ Bu sendrom klinik bulguları ve sorumlu gendeki mutasyonlar açısından hastalar arasında hatta kardeşler arasında bile çeşitlilik gösterebilmektedir. Kasırğa ve arkadaşlarının²⁵ akalazyaya, alakrima ve nörolojik problemleri olan dört kardeşi sundukları vaka takdimlerinde, dört kardeşinde ortostatik hipotansiyon, disdiadokinezi, anormal otonomik cilt potansiyelleri, anormal kardiyak parasempatik testler, EMG ve EEG anormallikleri açısından birbirlerinden farklı klinik bulgular gösterdikleri görülmüştür. Şu ana kadar bildirilen çok sayıda mutasyon olup klinikle olan ilişkisi açık değildir.¹⁸ Hastalığın ortaya çıkış şekli ve şiddetinde, sorumlu olan AAAS geni yanında

modifiye edici genlerin ve ek faktörlerin olduğu düşünülmektedir.²⁶ Genetik analizde hastamızda AAAS geni ekson 11'de homozigot mutasyon (c.1066_1067delCT), bir erkek kardeşi ve bir kız kardeşinde ise heterozigot mutasyon saptandı. Bu olguda saptanan mutasyonun ALADIN protein sentezini kesintiye uğrattığı ve fonksiyonel olmayan protein oluşumuna yol açtığı düşünülmektedir, fakat fenotipik ilişki açık değildir. Bu nedenlerden dolayı heterozigot durumda mutasyon saptanan iki kardeşte nörolojik bulguların olması bu kişilerin sendrom açısından izleme alınması gerektiğini göstermektedir. Bu ailede nörolojik semptomlar gösteren diğer aile üyelerinin mutasyon açısından analizi önem kazanmaktadır.

Sonuç olarak, triple A sendromu progresif, ağır nörolojik bozukluklar ile yaşam kalitesini ciddi olarak etkileyebilen bir hastalıktır. Bu nedenle hastaların uzun dönem izlemi ve yakın izlemi, birçok sistemi ilgilendiren klinik bulguların erken fark edilmesi açısından önemlidir. Genetik olarak geçişi de göz önünde bulundurularak hastamız ve kardeşlerinde olduğu gibi aile bireylerinin de genetik incelemesi ve klinik izlemi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, Macauley JC. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet* 1978; 1: 1284-1286.
2. Gazarian M, Cowell CT, Bonney M, Grigor WG. The "4A" syndrome: adrenocortical insufficiency associated with achalasia, alacrima, autonomic and other neurological abnormalities. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 18-23.
3. Huebner A, Kaindl AM, Knobloch K, Petzold H, Mann P, Koehler K. The triple A syndrome is due to mutations in ALADIN, a novel member of the nuclear pore complex. *Endocr Res* 2004; 30: 891-899.
4. Kimber J, McLean BN, Prevett M, Hammans SR. Allgrove or 4 "A" syndrome: an autosomal recessive syndrome causing multisystem neurological disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 654-657.
5. Ornek K, Atilla H, Zilelioğlu G. Pediatric alacrima, achalasia, and mental retardation. *J AAPOS* 2002; 6: 261-263.
6. Kilicli F, Acibucu F, Senel S, Dokmetas HS. Allgrove syndrome. *Singapore Med J* 2012; 53: 92-94.
7. Kasar PA, Khadilkar VV, Tibrewala VN. Allgrove syndrome. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 959-961.

8. Mullaney PB, Weatherhead R, Millar L, Ayyash II, Ayberk H, Cai F. Keratoconjunctivitis sicca associated with achalasia of the cardia, adrenal cortical insufficiency and lacrimal gland degeneration: keratoconjunctivitis sicca secondary to lacrimal gland degeneration may parallel degenerative changes in esophageal and adrenocortical function. *Ophthalmology* 1998; 105: 643-650.
9. Babu K, Murthy KR, Babu N, Ramesh S. Triple A syndrome with ophthalmic manifestations in two siblings. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55: 304-306.
10. Khelif K, De Laet MH, Chaouachi B, Segers V, Vanderwinden JM. Achalasia of the cardia in Allgrove's (triple A) syndrome: histopathologic study of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 667-672.
11. Pedreira CC, Zacharin MR. Allgrove syndrome: when a recognisable paediatric disorder occurs in adulthood. *Med J Aust* 2004; 180: 74-75.
12. Ragnath K, Williams JG. A review of oesophageal manometry testing in a district general hospital. *Postgrad Med J* 2002; 78: 34-36.
13. Alhussaini B, Gottrand F, Goutet JM, et al. Clinical and manometric characteristics of Allgrove syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 271-274.
14. Ismail EA, Tulliot-Pelet A, Mohsen AM, Al-Saleh Q. Allgrove syndrome with features of familial dysautonomia: a novel mutation in the AAAS gene. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1140-1143.
15. Nakamura K, Yoshida K, Yoshinaga T, et al. Adult or late-onset triple A syndrome: case report and literature review. *J Neurol Sci* 2010; 297: 85-88.
16. Salmaggi A, Zirilli L, Pantaleoni C, et al. Late onset triple A syndrome: a risk of overlooked or delayed diagnosis and management. *Horm Res* 2008; 70: 364-372.
17. 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.
18. 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.
19. Grant DB, Barnes ND, Dumic M, et al. Neurological and adrenal dysfunction in the adrenal insufficiency/alacrima/achalasia (3A) syndrome. *Arch Dis Child* 1993; 68: 779-782.
20. Houlden H, Smith S, De Carvalho M, et al. Clinical and genetic characterization of families with triple A (Allgrove) syndrome. *Brain* 2002; 125: 2681-2690.
21. Okumus S, Coskun E, Erbagcı İ, et al. Ocular problems in triple-A syndrome and their management. *Turk J Ophthalmol* 2012; 42: 492-494.
22. Goizet C, Catargi B, Tison F, et al. Progressive bulbospinal amyotrophy in triple A syndrome with AAAS gene mutation. *Neurology* 2002; 58: 962-965.
23. Cronshaw JM, Krutchinsky AN, Zhang W, Chait BT, Matunis MJ. Proteomic analysis of the mammalian nuclear pore complex. *J Cell Biol* 2002; 158: 915-927.
24. Kind B, Koehler K, Lorenz M, Huebner A. The nuclear pore complex protein ALADIN is anchored via NDC1 but not via POM121 and GP210 in the nuclear envelope. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 90: 205-210.
25. Kasirga E, Ozkinay F, Tütüncüoğlu S, et al. Four siblings with achalasia, alacrimia and neurological abnormalities in a consanguineous family. *Clin Genet* 1996; 49: 296-299.
26. Prpic I, Huebner A, Persic M, Handschug K, Pavletic M. Triple A syndrome: genotype-phenotype assessment. *Clin Genet* 2003; 63: 415-417.