

Acalasia, alacrima sin insuficiencia suprarrenal, con disfunción neurológica periférica y autonómica (síndrome de Allgrove)

Dr. Diego García-Compeán,* Dr. Héctor Ramón Martínez,** Dr. Mario Jesús Villegas-González,* Dr. Juan Montes,*** Dr. Francisco García Quintanilla,**** Dr. Jorge Alberto González* y cols.

* Servicio de Gastroenterología. ** Servicio de Neurología. *** Servicio de Endocrinología. **** Servicio de Radiología.

Hospital Universitario «Dr. José E. González» Facultad de Medicina UANL. Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondencia: Diego García-Compeán, Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario «Dr. José E. González». Antiguo Edificio de Enfermería 3er piso. Avenida Madero y Gonzalitos. C.P. 64460. Monterrey, N.L. México.

Recibido: 14/VII/97; Aceptado 15/XII/97

RESUMEN Objetivo: Presentar un paciente con síndrome de Allgrove y disfunción neurológica periférica y autonómica. Un caso no informado previamente en la literatura médica nacional. **Antecedentes:** El síndrome de Allgrove es una entidad patológica poco común caracterizada por acalasia, alacrima (ausencia de lágrimas) e insuficiencia suprarrenal el cual se presenta por lo general en niños. En la literatura se han descrito casos aislados. La serie más grande, consistente en 20 pacientes procedentes de varios países de Europa, fue publicada en 1993. **Método:** Se describe un caso clínico compatible con síndrome de Allgrove y se realiza una revisión bibliográfica haciendo énfasis en las alteraciones neurológicas las cuales no han sido bien caracterizadas en estos pacientes. **Resultados:** Se presenta un paciente de 12 años de edad quien fue admitido al hospital por disfagia. Se sospechó el diagnóstico de acalasia por endoscopia, esofagograma y se confirmó por manometría. El examen clínico mostró además alacrima y datos de disfunción neurológica y del intelecto. La prueba de estimulación suprarrenal con ACTH (Cortosin) fue normal. La evaluación neurológica mostró datos de neuropatía periférica de predominio motor y axonal; datos clínicos de neuropatía autonómica; afección de la vía corticoespinal y retraso psicomotor y del coeficiente intelectual. **Conclusiones:** El síndrome de Allgrove debe incluirse en el diagnóstico diferencial de los infantes con acalasia. La insuficiencia suprarrenal podría aparecer después de realizado el diagnóstico de la enfermedad. La disfunción neurológica parece ser la lesión más prominente de este síndrome.

SUMMARY Objective: To present a patient with Allgrove's syndrome and peripheral and autonomic neurological dysfunction. This pathological entity has not been previously reported in national medical literature. **Background:** Allgrove's syndrome is comprised of achalasia, alacrima and adrenal insufficiency. It is a rare disease. Some isolated cases have been informed in the literature. The most extensive series was published by Grant et al in 1993. In this study, 20 patients from various european countries were analyzed. **Method:** We describe a patient with diagnosis suggestive of Allgrove's syndrome and expose the results of a review of the medical literature concerning this syndrome. We emphasize in neurological dysfunction of these patients. Such abnormalities are not actually well defined in this syndrome. **Results:** A twelve-year-old male patient was admitted to the hospital for dysphagia. A diagnosis of achalasia was performed with endoscopy and esophagogram and confirmed with esophageal manometry. Physical examination showed alacrima and neurological dysfunction. Stimulation of adrenal function with ACTH (Cortosin) was normal. Neurologic examination revealed: peripheral neuropathy, autonomic dysfunction; corticospinal, psychomotor and intellectual impairment. **Conclusion:** Allgrove's syndrome must be in mind in physicians who see children with achalasia. Nevertheless adrenal insufficiency is not always present in cases when diagnosis is performed. It may appear several years afterwards. Neurological dysfunction seems to be the most prominent feature.

Palabras clave: Síndrome de Allgrove, acalasia, alacrima, disfunción autonómica.

Key words: Allgrove's syndrome, achalasia, alacrima, autonomic dysfunction.

INTRODUCCIÓN

En 1978 Allgrove y cols. informaron de dos pares de gemelos con deficiencia de la función suprarrenal, acalasia y alacrima.¹ Desde entonces otros autores han descrito casos similares. En el presente artículo, informamos de un paciente con acalasia, alacrima y alteración neurológica, particularmente neuropatía periférica y autonómica.

CASO CLÍNICO

Masculino de 12 años de edad, con historia de retardo del desarrollo psicomotor. Su aprovechamiento escolar fue descrito como deficiente. Desde su nacimiento presentó regurgitación y ocasionalmente vómitos, tos crónica exacerbada en posición de decúbito, así como ausencia de lágrimas (alacrima). Seis meses antes de su

admisión se exacerbó la regurgitación, agregándose disfagia para alimentos sólidos y astenia.

El examen físico a su admisión al hospital mostró: talla: 143 cm; peso: 34 kg; presión arterial 110/70 mmHg en posición supina; 90/65 mmHg de pie; pulso 80/min supino y 96/min de pie. Voz con timbre gutural. Presencia de piel anserina en miembros superiores y prominentes estrías en las palmas de las manos. Atrofia muscular en extremidades superiores e inferiores, más intensa en áreas distales. No se observó hiperpigmentación cutánea (*Figura 1*).



Figura 1. Paciente con síndrome de Allgrove. Obsérvese la atrofia muscular en miembros superiores e inferiores.

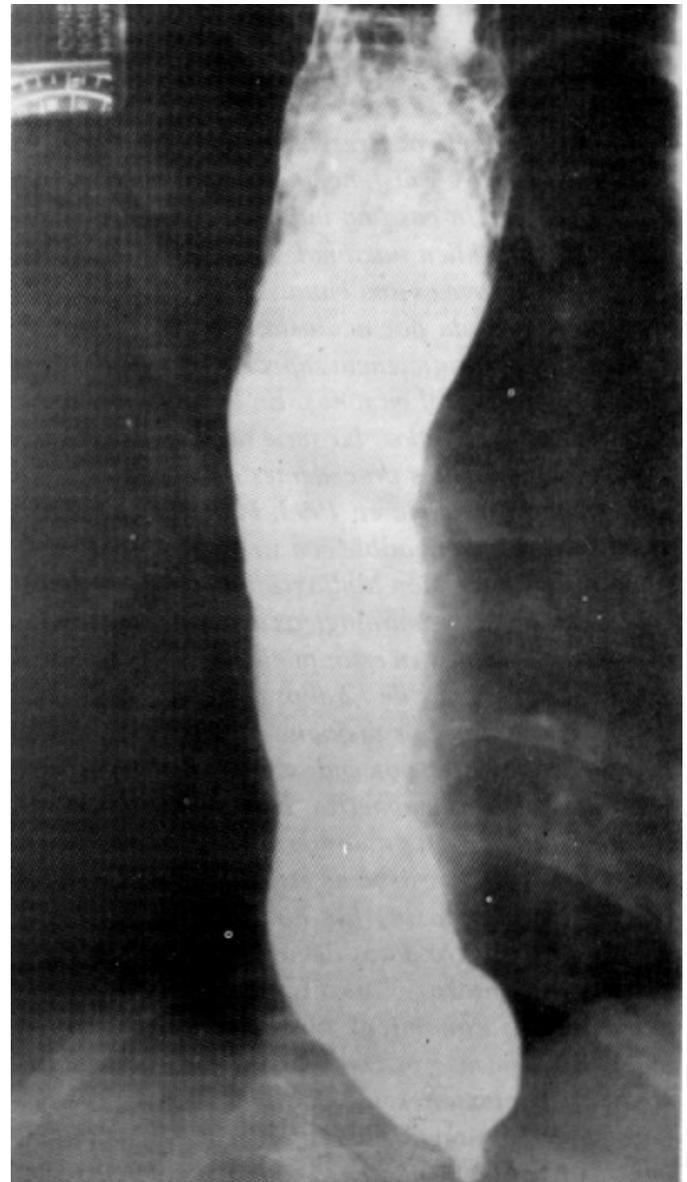


Figura 2. Esofagograma del paciente con síndrome de Allgrove. Nótese la dilatación del cuerpo esofágico y la estenosis regular de la unión gastroesofágica.

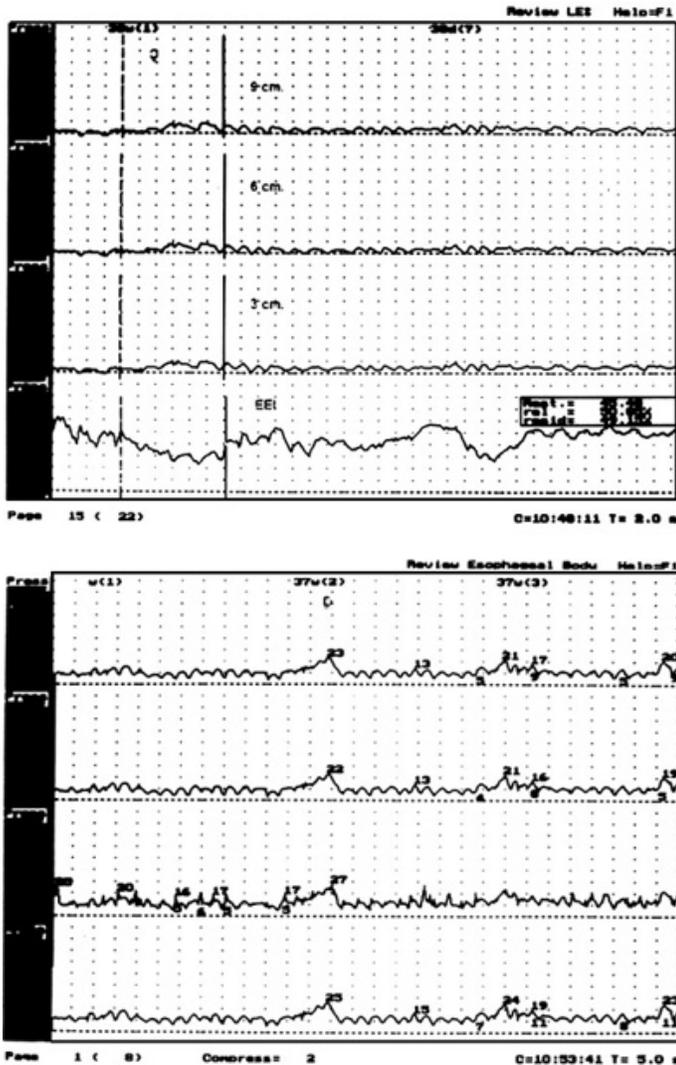


Figura 3. Manometría esofágica del paciente con síndrome de Allgrove. A) El registro muestra hipertonía del esfínter esofágico inferior (EEI), con relajación incompleta postdeglución (D). B) El registro muestra aperistalsis del cuerpo esofágico postdeglución (D).

El examen neurológico mostró: pupilas de 3 mm. de diámetro con respuesta normal a la luz. La prueba de Schirmer fue anormal (< de 2 mm en ambos ojos). Los reflejos osteotendinosos estaban aumentados, con excepción del aquileo. La respuesta plantar fue indiferente y los reflejos de Hoffman y Trômer fueron positivos. No existían alteraciones sensitivas ni cerebelosas. La prueba de estimulación de la sudoración cutánea fue anormal. El coeficiente intelectual fue subnormal.

El esofagograma mostró dilatación esofágica y estenosis distal compatible con acalasia (Figura 2). La endoscopia del tracto digestivo superior puso en evidencia un esófago dilatado, la mucosa era de aspecto normal y había residuos alimentarios. Se observó una zona de estenosis a 36 cm de la arcada dental, sin alteraciones de la mucosa. La biopsia de esta área fue ne-

gativa para neoplasia. El estómago y el duodeno fueron normales.

La manometría esofágica mostró hipertonía del esfínter esofágico inferior (EEI) con una presión media en reposo de 65 mmHg, y relajación incompleta (20%) después de degluciones de 10 cc de agua. El cuerpo del esófago presentó aperistalsis consistente en ondas simultáneas de baja amplitud (Figura 3).

Los exámenes de laboratorio mostraron glucosa, sodio y potasio séricos normales. La prueba de estimulación suprarrenal con 25 UI de ACTH (Cortosin), fue normal.

La electromiografía de extremidades superiores e inferiores mostró datos de denervación crónica (ondas agudas positivas y potenciales de fibrilación). La velocidad de conducción motora se encontró reducida (42 m/s en el miembro superior y 43.7 m/s en el miembro inferior). La velocidad de conducción sensorial fue normal con latencias distales prolongadas. Los potenciales evocados visuales, auditivos y somatosensoriales fueron normales. El electroencefalograma fue normal. No se realizó biopsia de músculo o nervio sural.

El paciente fue sometido a una miotomía de Heller con funduplicatura.

DISCUSIÓN

El síndrome de Allgrove, se ha denominado también síndrome de las «3A» porque en su forma clásica está constituido por acalasia, alacrima e insuficiencia suprarrenal (adrenal). Es una enfermedad poco común.¹ En la literatura se han descrito algunos casos aislados. La serie más grande fue publicada por Grant y cols, en 1993. En este estudio se analizaron 20 pacientes procedentes de varios países de Europa.²

Hasta donde sabemos, éste es el primer paciente portador de este síndrome que se reporta en nuestro país. Presentó acalasia y alacrima, con función suprarrenal normal. Hay que señalar que, en la serie de Grant y cols,² solo 13 casos mostraron los tres componentes del síndrome en el momento de realizar el diagnóstico (65%). Los pacientes tenían una mediana de 12.5 años de edad. Se ha informado que la alacrima es el dato clínico más constante (95%) y se manifiesta desde las primeras etapas de la infancia. La acalasia se observó en 15 pacientes (75%) y se manifestó desde los 2.5 y 17 años de edad. La insuficiencia suprarrenal estuvo presente en 18 casos (90%). Uno de los pacientes sin insuficiencia suprarrenal de seis años de edad, fue reevaluado a los 15 años y aún no presentaba insuficiencia suprarrenal. En otra serie la insuficiencia suprarrenal se hizo evidente uno y seis años

después del diagnóstico de la enfermedad en dos pacientes. Lo anterior sugiere que el síndrome de Allgrove puede encontrarse en forma incompleta en algunos pacientes al momento del diagnóstico.³ Por lo tanto, no se descarta que nuestro paciente desarrolle deficiencia de la función suprarrenal en el futuro.⁴⁻⁶

Se ha descrito que la enfermedad puede transmitirse en forma autosómica recesiva,³ ya que en el 40% hay afección en hermanos.² Algunos autores han descrito que este síndrome puede asociarse con trastornos del sistema nervioso autónomo,⁴ periférico,^{5,7} y de algunos tractos del sistema nervioso central.⁷ En este paciente se observaron datos francos de: 1) neuropatía periférica de predominio motor y afección axonal, 2) datos clínicos de neuropatía autonómica tales como hipotensión postural, alacrima y ausencia de sudoración, 3) afección de la vía corticoespinal del sistema nervioso central puesta de manifiesto por hiperreflexia, astenia, atrofia muscular, presencia de reflejos anormales y 4) retraso psicomotor, coeficiente intelectual deficiente y trastornos del aprendizaje. En el estudio de Grant y cols, 18 de 20 pacientes (90%), tenían disfunción neurológica periférica y autonómica.

Por último, en estos pacientes se ha descrito alteración mineralocorticoide manifestada por retención de sal a nivel del riñón.

La disfunción neurológica manifestada, entre otras anomalías, por la alacrima y la acalasia parece ser la lesión más prominente de este síndrome.⁶ La relación existente entre la neuropatía autonómica y la disfunción suprarrenal es difícil de explicar. Se ha especulado que: 1) *la disfunción neurológica podría inducir la insuficiencia suprarrenal*. En efecto, la glándula suprarrenal recibe nervios eferentes vagales⁸ y esplácnicos de origen torácico los cuales regulan la función cortical y medular.⁹ En ratas, la denervación de la glándula suprarrenal retrasa el desarrollo de la corteza.¹⁰ Por otra parte, la simpatectomía neonatal trastorna la secreción de glucocorticoides sin afectar la secreción mineralocorticoide.¹¹ 2) *Se ha sugerido que la anomalía neurológica es inducida por la secreción deficiente de glucocorticoides durante el desarrollo postnatal del sistema nervioso periférico somático y autonómico*. En efecto, se ha descrito que existen receptores para ACTH en tejidos neurales los cuales regulan la adenilatociclasa y el AMP cíclico. Estos receptores ejercen influencia sobre la síntesis de proteínas en tejido cerebral *in vitro* y estimulan el crecimiento axonal en el sistema nervioso periférico.¹² El mecanismo fisiopatológico preciso de las anomalías se desconoce en la actualidad.

La historia natural de la disfunción neurológica es imprecisa. Se ha observado que es lentamente progresiva y

que en la etapa adulta puede mantenerse estática.⁶ Se ha demostrado que en pacientes adultos con acalasia existen anomalías motoras del esófago, intestino y sistema biliar. Eckardt y cols,¹³ encontraron en pacientes con acalasia idiopática primaria una mayor frecuencia de anomalías del sistema nervioso autónomo y de las respuestas neurohormonales en comparación con controles sanos.

En conclusión, consideramos que nuestro paciente tiene una afección compatible con síndrome de Allgrove con función suprarrenal indemne y datos clínicos prominentes de disfunción nerviosa autonómica, periférica y del SNC. De acuerdo con la evolución observada en otros casos con síndrome incompleto en los cuales la disfunción suprarrenal puede aparecer después de realizado el diagnóstico, es pertinente el seguimiento a largo plazo de este paciente. Consideramos que la presencia de acalasia en los infantes debe inducir al clínico a incluir en el diagnóstico diferencial este síndrome poniendo énfasis especial en la valoración neurológica periférica y autonómica. Por último, dado que la frecuencia y la relevancia de las alteraciones neurológicas, particularmente autonómicas, son altas, sería más conveniente que este síndrome se denomine Síndrome de las «4A».

REFERENCIAS

1. Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, Macaulay JC. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet* 1978; 1: 1284-86.
2. 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: 779-82.
3. Moore SJ, Couch RM, Perry YS et al. Allgrove syndrome: an autosomal recessive syndrome of ACTH insensitivity, achalasia and alacrima. *Clin Endocrinol* 1991; 34: 107-14.
4. Chrzanowska B, Romer TE, Baka-Jakubiak M, Kansy J. The syndrome of adrenocortical unresponsiveness to ACTH with achalasia. *Endokrynol Polska* 1987; 38: 107-15.
5. Dumic M, Radica A, Stefanovic N, Murko Z. Selective ACTH insensitivity associated with autonomic nervous system disorders and sensory polyneuropathy. *Eur J Ped* 1987; 146: 592-94.
6. Nussinson E, Hager H, Smara M et al. Familial achalasia with absent tear production. *Journal of Pediatric Gastroenterol Nut* 1988; 7: 284-87.
7. Stuckey BG, Mastaglia FL, Reed WD, Pullan PT. Glucocorticoid insufficiency, achalasia, alacrima with autonomic and motor neuropathy. *Ann Intern Med* 1987; 106: 62-64.
8. Coupland RE, Parker TL, Kesse WK, Mohamed AA. The innervation of the adrenal gland. III Vagal innervation. *J Anat* 1989; 163: 173-81.
9. Holzwarth MA, Cunningham LA, Kleitman N. The role of adrenal nerves in the regulation of adrenocortical function. *Ann NY Acad Sci* 1987; 512: 449-64.
10. England WC, Dallman MF. Neural mediator of compensatory adrenal growth. *Endocrinology* 1976; 99: 1659-62.
11. Kleitman N, Holzwarth MA. Compensatory adrenal cortical growth is inhibited by sympathectomy. *Am J Physiol* 1985; 248: E261-E263.
12. Gispen WH. On the neurochemical mechanism of action of ACTH. *Prog Brain Res* 1980; 53: 193-206.
13. Eckardt VF, Stenner F, Liewen H et al. Autonomic dysfunction in patients with achalasia. *Neurogastroenterol Mot* 1995; 7: 55-61.