

УДК 616-056.7-039.42:[616.453 + 616.316 + 616.329]
DOI: 10.33454/1728-1261-2025-2-32-35

Редкий генетический синдром Оллгрова в практике детского эндокринолога

С. В. Егорова¹, А. К. Войцеховская², Н. Ф. Нуждина², К. Е. Попова³

¹ КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» имени А. К. Пиотровича министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск, Россия

² КГБУЗ «Детская городская клиническая больница» имени В. М. Истомина министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск, Россия

³ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия

Резюме

Диагностика орфанных заболеваний достаточно часто связана с определенными трудностями. Синдром Оллгрова (Alacrimia, Achalasia, Adrenal insufficiency, AAAS), синдром «трех А» — редкое аутосомно-рецессивное мультисистемное заболевание, которое характеризуется хронической надпочечниковой недостаточностью, алакримией и ахалазией кардии. Распространенность рассматриваемой патологии составляет менее 1 случая на 1 000 000, в литературе описано не более 100 случаев с момента его опубликования в 1978 году [1].

Клиническая картина указанного синдрома разнообразна, симптомы, их выраженность, последовательность проявления варьируют от возраста, в связи с чем лечебная тактика подбирается индивидуально при постановке диагноза. В статье изложен клинический случай пациента, которому синдром Оллгрова установлен в 10-летнем возрасте. Клиническая картина представлена надпочечниковой недостаточностью, задержкой нервно-психического развития, судорожным синдромом, алакримией, ахалазией пищевода с явлениями «нервного» пищевода, а также рядом дополнительных признаков – вульгарный икhtiоз, врожденный порок сердца: дефект межжелудочковой перегородки, открытое овальное окно. Учитывая редкость и высокую фенотипическую гетерогенность данной патологии, постановка диагноза была отсрочена. Ряд основных и сопутствующих состояний способствовал подключению специалистов разного профиля к терапевтической тактике, а также определил необходимость длительного диспансерного наблюдения.

Ключевые слова: синдром Оллгрова, триплет А, алакримия, ахалазия, надпочечниковая недостаточность, икhtiоз

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

С. В. Егорова – ORCID: 0000-0003-0994-0931; e-mail: svetlanaviktorovnae@mail.ru

А. К. Войцеховская – ORCID: 0009-0002-1750-0418; e-mail: endo.kids.khv@mahk27

Н. Ф. Нуждина – ORCID: 0009-0007-3742-1617; e-mail: natulichka85@yandex.ru

К. Е. Попова – ORCID: 0000-0001-6481-751X; e-mail: martiniana.ru@mail.ru

Для цитирования: Егорова С. В., Войцеховская А. К., Нуждина Н. Ф., Попова К. Е. Редкий генетический синдром Оллгрова в практике детского эндокринолога. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2025, 2: 32–35. DOI: 10.33454/1728-1261-2025-2-32-35

Rare genetic Allgrove syndrome in the practice of a pediatric endocrinologist

S. V. Egorova¹, A. K. Voitsekhovskaya², N. F. Nuzhdina², K. E. Popova³

¹ A. K. Piotrovich Children's Regional Clinical Hospital of the Ministry of Health of Khabarovsk Krai, Khabarovsk, Russia

² V. M. Istomin Children's City Clinical Hospital of the Ministry of Health of Khabarovsk Krai, Khabarovsk, Russia

³ Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Khabarovsk, Russia

Abstract

Diagnostics of orphan diseases is often associated with certain difficulties. Allgrove syndrome (Alacrimia, Achalasia, Adrenalinsufficiency, AAAS), the "three A" syndrome, is a rare autosomal recessive multisystem disease characterized by chronic adrenal insufficiency, alacrimia and achalasia of the cardia. The prevalence of the pathology in question is less than 1 case per 1 000 000, no more than 100 cases have been described in the literature since its publication in 1978 [1].

The clinical picture of this syndrome is diverse, symptoms, their severity, and the sequence of manifestation vary with age, and therefore treatment tactics are selected individually when making a diagnosis. The article presents a clinical case of a patient who was diagnosed with Allgrove syndrome at the age of 10. The clinical picture is represented by adrenal insufficiency, delayed neuropsychic development, convulsive syndrome, alacrimia, achalasia of the esophagus with the phenomena of "nervous" esophagus, as well as a number of additional signs – vulgar ichthyosis, congenital heart defect: defect of the interventricular septum, patent oval window. Given the rarity and high phenotypic heterogeneity of this pathology, the diagnosis was delayed. A number of primary and concomitant conditions contributed to the involvement of specialists of different profiles in therapeutic tactics, and also determined the need for long-term dispensary observation.

Keywords: Allgrove syndrome, triplet A, alacrimia, achalasia, adrenal insufficiency, ichthyosis

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

S. V. Egorova – ORCID: 0000-0003-0994-0931; e-mail: svetlanaviktorovnae@mail.ru

A. K. Voitsekhovskaya – ORCID: 0009-0002-1750-0418; e-mail: endo.kids.khv@mahk27

N. F. Nuzhdina – ORCID: 0009-0007-3742-1617; e-mail: natulichka85@yandex.ru

K. E. Popova – ORCID: 0000-0001-6481-751X; e-mail: martiniana.ru@mail.ru

To cite this article: Egorova S. V., Voitsekhovskaya A. K., Nuzhdina N. F., Popova K. E. Rare genetic Allgrove syndrome in the practice of a pediatric endocrinologist. Public Health of the Far East. 2025, 2: 32–35. DOI: 10.33454/1728-1261-2025-2-32-35

Актуальность исследования

Синдром Олгрова (синдром трех А, AAAS, AAA-синдром, Allgrove syndrome) впервые был описан английским педиатром и эндокринологом J. Allgrove в 1978 году [1].

Согласно анализу литературных источников, синдром Олгрова – редкое мультисистемное наследственное заболевание, значимыми клиническими проявлениями которого являются хроническая надпочечниковая недостаточность, алакримия и ахалазия кардии (Alacrimia, Achalasia, Adrenal insufficiency) [2, 3, 4]. Наряду с указанными симптомами данное заболевание часто ассоциировано с различными неврологическими расстройствами (задержка психоречевого развития, судорожный синдром, атрофия зрительных нервов, дизартрия, паркинсонизм, нёбно-глоточная недостаточность, нарушение походки, хорея), гиперкератозом подошв и ранней манифестацией до 3 лет [3]. Распространенность данной патологии составляет <1:1 000 000, и согласно современной статистике на сегодняшний день в литературных источниках с первого упоминания о синдроме описано около 100 случаев [2].

В основе ведущих клинических проявлений синдрома Олгрова лежат различные патологические механизмы. Алакримия (гипоалакримия) – наиболее постоянный и часто встречающийся симптом (встречаемость 99%), обусловлена гипоплазией/атрофией слезных желез [2, 5]. Алакримия, диагностированная в раннем возрасте, позволяет заподозрить патологию, незамедлительно начать терапию и улучшить прогноз. Вторым по частоте встречаемости симптомом и одновременно одним из ранних проявлений служит ахалазия кардии (75–93%) [2, 5, 6]. Характеризуется нарушением моторики пищевода, при котором сфинктер кардии в процессе глотания расслабляется не полностью, и перистальтика пищевода отсутствует, что ведет к функциональной обструкции его дистального отдела [5, 6]. Надпочечниковая недостаточность служит третьим облигатным клиническим проявлением синдрома, развивающимся на более поздних этапах жизни, и обусловлена резистентностью рецепторов к адренокортикотропному гормону (АКТГ). До 100% пациентов имеют глюкокортикоидную недостаточность и лишь 10–15% – минералокортикоидную недостаточность [2, 5].

Цель исследования

На примере клинического случая повысить информированность врачей в отношении редко встречающегося синдрома Олгрова, имеющего широкий спектр патологических симптомов, требующего своевременной постановки диагноза, безотлагательной терапии и мультидисциплинарного подхода в ведении данных пациентов.

Этический аспект

Информированное согласие законных представителей пациента на публикацию клинического случая получено.

Описание клинического случая

Пациент А., 9 лет, мальчик южной национальности, близкородственный брак. Родители обратились на прием к эндокринологу с ребенком в возрасте 9 лет с жалобами на выраженную слабость, сонливость, снижение аппетита, рвоту до 2–3 раз в неделю, судороги преимущественно в утреннее время, дисфагия – поперхивание. Ребенок не мог самостоятельно стоять (отец принес его в поликлинику на руках).

При сборе анамнеза заболевания выяснено, что первые проявления заболевания в виде потери сознания и тонических судорог около 2 минут без апноэ на фоне температуры до 37,8 °С проявились в возрасте 7 лет 9 месяцев. В 8 лет 3 месяца отмечался повторный приступ, развившийся утром после пробуждения и сопровождающийся криком, тоническим напряжением рук и ног, сжатием челюстей, побледнением кожных покровов, длительностью около 30 минут. Бригадой СМП ребенок доставлен и госпитализирован в психоневрологическое отделение ДККБ им. А. К. Пиготровича. При поступлении лабораторно выявлен низкий уровень глюкозы крови 1,2 ммоль/л, повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) 5,0 мкМЕ/мл (норма 0,3–4,0 мкМЕ/мл), свободный тироксин (св.Т₄) 16,8 пмоль/л (10–35 пмоль/л), низкий уровень кортизола 20,06 нмоль/л (140–650 нмоль/л). Пациент выписан с диагнозом: ситуационно обусловленный приступ. Вторичный гипотиреоз. Вторичный гипокортицизм (?). Учитывая результаты, направлен на дообследование к эндокринологу.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 2-й беременности (1-й мальчик здоров), роды физиологические, родился на сроке

39 недель. Масса при рождении 3830 г, рост 56 см. Оценка по шкале Апгар: 9/9 баллов. При рождении был установлен диагноз: вульгарный ихтиоз, церебромиелиошиемия 1-й ст., синдром гипервозбудимости, врожденный порок сердца: дефект межжелудочковой перегородки, открытое овальное окно. Период новорожденности протекал без особенностей.

С 3-летнего возраста мальчика родители отмечают сниженные темпы набора массы тела, с 4–5 лет потемнение кожных покровов. С 3-летнего возраста наблюдается неврологом с диагнозом: резидуальная энцефалопатия с когнитивными эмоционально-волевыми нарушениями. С 5-летнего возраста находится на динамическом наблюдении у гастроэнтеролога по поводу гастродуоденита, вторичной панкреатической недостаточности, дисфункции билиарного тракта по гипотоническому типу.

Аллергический анамнез неотягощен.

Привит по индивидуальному календарю. Оперирован по поводу миопии 2-й ст. Наследственный анамнез неотягощен.

Учитывая задержку нервно-психического развития, ребенок находился на домашнем обучении по индивидуальной коррекционной программе.

В период амбулаторного наблюдения эндокринологом при объективном осмотре выявлено, что ребенок пониженного питания, кожные покровы сухие, вплоть до ихтиоза, обращает на себя внимание общее потемнение кожных покровов с гиперпигментацией в области коленных, локтевых, межфаланговых суставов, ареол сосков, области мошонки. Голос гнусавый, узкий лицевой скелет, удлиненный фильтр (расстояние от нижнего края носа до верхней губы), тонкая верхняя губа. Рост: 135 см, вес: 26,6 кг, ИМТ=14,6 кг/м², SDS роста=+0,8, SDS веса= -0,42 АД 83/61 мм рт. ст. Проведено обследование: биохимический анализ крови: глюкоза 3,8 ммоль/л, общий белок 72,5 г/л, щелочная фосфатаза 554 Ед/л, кальций общий 1,87 ммоль/л, фосфор 1,72 ммоль/л, ТТГ 6,26 мкМЕ/мл (0,4–4,0 мкМЕ/мл), св. Т₄ 11,78 пмоль/л (9,0–22,2 пмоль/л), кортизол 6,6 нмоль/л (150–660 нмоль/л). При ЭГДС выявлено умеренное сужение пищевода в нижней трети. Рефлюкс-эзофагит 1-й ст. УЗИ щитовидной железы, надпочечников – без патологии.

По результатам обследования проведена коррекция выявленных нарушений: гидрокортизон (Кортеф) 15 мг/сутки (10 мг утром, 5 мг вечером), левотироксин натрия 25 мкг/сутки. Пациент направлен на дообследование в стационар ДККБ им. А. К. Пиотровича с диагнозом: надпочечниковая недостаточность неуточненная, дифференцировать с аутоиммунным полигландулярным синдромом.

В стационаре проведено дополнительное исследование электролитов, уровня гормонов: кортизол 8,2–10,5–18 нмоль/л, калий 3,71 ммоль/л, натрий 142,1 ммоль/л, хлор 101 ммоль/л, кальций общий 2,09 ммоль/л, фосфор 1,34 ммоль/л, глюкоза 3,5 ммоль/л, ТТГ 4,5 мкМЕ/мл, св. Т₄ 12,5 пмоль/л, А/Т к ТПО 0,3 МЕ/мл (норма < 3,0), АКТГ 1113 пг/мл (норма до 46 пг/мл), паратгормон 5,61 пмоль/мл (1,6–6,9 пмоль/мл), альдостерон 87,3 пг/мл (40–440), ЛГ 0,28 мМЕ/мл, ФСГ 0,56 мМЕ/мл, тестостерон общий 0,2 нмоль/л, пролактин 329 нмоль/л, 17-ОН прогестерон 0,45 нмоль/л (0,4–6,1). По результатам МСКТ головного мозга – область гипофиза без патологии.

По результатам обследования установлен диагноз: первичный гипокортицизм, субклинический гипотиреоз. Сопутствующий диагноз: соединительнотканная недифференцированная дисплазия. Дискинезия желчевыводящих путей по гипотоническому типу, лабильный желчный пузырь. РЭП с когнитивными, эмоционально-волевыми нарушениями. Церебрастенический синдром. Вульгарный ихтиоз. Анемия нормохромная, легкая форма. Миопия слабой степени.

Осмотрен генетиком – кариотип 46 ХУ, синдром Шегрена-Ларссона?

По полученным результатам обследования в терапии скорректирована доза Кортефа – увеличена до 17,5 мкг в сутки, доза Левотироксина натрия оставлена без изменений – 25 мкг в сутки.

При динамическом наблюдении на амбулаторном этапе отмечено сохранение повышенного уровня АКТГ – 924 пг/мл (5–46), отсутствие нормализации уровня кортизола – 29,62 нмоль/л, в связи с чем доза Кортефа увеличена до 20 мг/сутки. При повторном уточняющем опросе отмечено, что ребенок никогда не плакал слезами, при этом сухости глаз не ощущает, сохраняются трудности при глотании твердой пищи. С учетом выявления новых клинических симптомов, отсутствия нормализации лабораторных показателей принято решение о направлении ребенка на консультацию в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва. На момент направления на консультацию ребенку было 10 лет.

После дополнительного обследования, на основании полученных данных: низкий уровень кортизола – 4,05 нмоль/л (7–630 нмоль/л) без приема утренней дозы гидрокортизона (Кортеф), повышенный АКТГ 577,1 пг/мл (7–66 пг/мл), ренин 106,6 МЕ/л (2,8–39,9 МЕ/л); установленной ахалазии пищевода с явлениями «нервного» пищевода по данным рентгенографии с барием, алакримии по результатам пробы Шимлера заподозрен синдром

Оллгрова. При проведении генетического анализа методом ПЦР, секвенирования по Сэнгеру гена AAAS был выявлен гомозиготный вариант с.1118+2Т>С. Патогенный.

В результате в плане лечения назначена постоянная заместительная терапия гидрокортизоном (Кортеф), дозировка которого скорректирована ввиду удовлетворительного самочувствия и отсутствия симптомов гипокортицизма до 15 мг (расчёт 10–12 мг/м²) с последующим снижением до 10 мг в сутки. Дополнительно назначены минералокортикоиды – флудрокортизон (Кортинефф) по 25 мкг (0,025 мг) 1 раз в день. Рекомендовано диспансерное наблюдение эндокринолога, гастроэнтеролога, невролога, офтальмолога. В плановом режиме рекомендовано оперативное лечение ахалазии пищевода.

Но рекомендации родителями пациента не были выполнены, что привело к явной задержке полового развития, костного возраста (отстает на 3 года), белково-энергетической недостаточности 1-й степени и сохраняющейся дисфагии. Клинически не исключался соматогенный вариант задержки, что стало причиной повторной госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ, в т.ч. для коррекции ахалазии пищевода, которая проведена в возрасте 13,5 года.

В настоящее время ребенок находится на динамическом наблюдении у эндокринолога, скомпенсирован, развивается, ходит в школу.

Обсуждение

Согласно данным литературных источников, синдром «трех А» является сложной диагностической задачей, поскольку большинство врачей-клиницистов недостаточно информированы о данном заболевании [4, 5]. В большинстве случаев пациенты обращаются к профильным специалистам уже на поздних стадиях заболевания, что приводит к ухудшению течения патологического процесса и инвалидизации,

а также к развитию угрожающих жизни состояний [2, 4]. В представленном клиническом случае большая часть классических симптомов синдрома Оллгрова – надпочечниковая недостаточность, задержка нервно-психического развития, дисфагия как проявление ахалазии пищевода с явлениями «нервного» пищевода (установлено в более позднем возрасте), алакрия (не оцениваемая родителями как патологический симптом) – присутствовали у больного с раннего возраста, но разнообразие дополнительных патологических состояний и отсроченная трактовка имеющихся не позволили поставить диагноз в более ранние сроки.

Так же как и в представленных клинических случаях, описанных в литературе [2, 3, 5], клинические симптомы рассматриваются как отдельные патологические состояния, что приводит к последующему наблюдению за пациентами специалистами изолированно, в результате чего пролонгируется установление правильного диагноза, начало комплексного лечения.

Заключение

На примере данного редкого и спорного клинического случая мы хотели продемонстрировать трудность диагностики в связи с недостаточной осведомленностью клиницистов о данном заболевании. Учитывая широкий спектр патологических симптомов, пациент может обращаться к врачам различных специальностей в поисках правильного диагноза и лечения. Несвоевременная постановка диагноза приводит к многократным безуспешным госпитализациям и опасным для жизни ребенка осложнениям. Междисциплинарный подход и взаимодействие специалистов разного профиля могут способствовать своевременной диагностике данного синдрома, своевременному устранению патологических состояний, а достижение комплаенса с пациентами повысит приверженность к терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardias and deficient tear production* / J. Allgrove et al. // *Lancet*. 1978. № 1. P. 1284–1286.

2. *Полиморфизм неврологических проявлений AAA-синдрома (синдрома Оллгрова)* / Г. О. Шуклин и др. DOI <https://doi.org/10.17513/spno.31678> // *Современные проблемы науки и образования*. 2022. № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31678> (дата обращения: 21.03.2025).

Polymorphism of neurological manifestations of AAA syndrome (Allgrove syndrome) / G. O. Shuklin et al. DOI <https://doi.org/10.17513/spno.31678> // *Modern problems of science and education*. 2022. No. 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31678>. Accessed 21.03.2025.

3. *Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И. И. Дедова, В. А. Петерковой. М.: Практика, 2014. 442 с.*

Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases / edited by I. I. Dedov, V. A. Peterkova. Moscow: Praktika, 2014. 442 p.

4. *Синдром Оллгрова в практике эндокринолога: сложности диагностики и особенности лечения* / У. В. Буйваленко и др. DOI 10.26442/00403660.2024.10.202869 // *Терапевт. архив*. 2024. Т. 96, № 10. С. 978–982.

Allgrove syndrome in the practice of an endocrinologist: diagnostic difficulties and treatment features / U. V. Buyvalenko et al. DOI 10.26442/00403660.2024.10.202869 // *Therapeutic archive*. 2024. Vol. 96, No. 10. P. 978–982.

5. *Синдром Оллгрова: как заподозрить проблему? Опыт эндокринолога* / Н. И. Волкова и др. DOI 10.14341/probl10296 // *Проблемы Эндокринологии*. 2020. № 1. С. 64–69.

Allgrove syndrome: how to suspect a problem? An endocrinologist's experience / N. I. Volkova et al. DOI 10.14341/probl10296 // *Problems of Endocrinology*. 2020. No. 1. P. 64–69.

6. *Phenotype-genotype spectrum of AAA syndrome from Western India and systematic review of literature* / H. Patt et al. DOI 10.1530/EC-17-0255 // *Endocrine Connections*. 2017. Vol. 6, № 8. P. 901–913.