

# Le syndrome d'Allgrove chez l'enfant à propos d'un cas

Siala.N<sup>(1,2)</sup>, Khlayfia.Z<sup>(1,2)</sup>, Hafsi.H<sup>(1,2)</sup>, Ouarda.H<sup>(1,2)</sup>, Fetni.I<sup>(1,2)</sup>, Selmi.I<sup>(1,2)</sup>, Dridi.Y<sup>(1,2)</sup>,  
Halioui.S<sup>(1,2)</sup>, Azzabi.O<sup>(1,2)</sup>, Maherzi.A<sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup> Hôpital Mongi Slim, Service de pédiatrie, 2046, La Marsa, Tunisie

<sup>(2)</sup> Université de Tunis El Manar, Faculté de médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie

## RÉSUMÉ

Le syndrome d'Allgrove ou triple A est une affection autosomique récessive rare associant achalasie, alacrymie, maladie d'Addison (insuffisance surrénalienne). Lorsqu'il est associé à une atteinte neurologique avec parfois une dysautonomie il est appelé « syndrome des 4A ». Nous rapportons le cas d'un enfant âgé de 10 ans issu d'un mariage consanguin, aux antécédents familiaux d'alacrymie non explorée chez la sœur, ayant un retard scolaire avec difficultés d'apprentissage, qui a été hospitalisé pour exploration d'une mélanodermie avec troubles de la marche. L'anamnèse ainsi que l'examen physique nous ont permis d'évoquer le syndrome des 4A. Le test de Schirmer a montré une alacrymie. La cortisolémie était effondrée avec un taux d'ACTH très élevé. Le transit oesophagien a montré un œsophage hypotonique. La manométrie œsophagienne a conclu à une achalasie. L'électromyogramme a objectivé une atteinte neurogène motrice type central, mais l'IRM cérébrale était sans anomalie. La prise en charge était de prescrire une thérapie substitutive de l'insuffisance surrénalienne par hydrocortisone, les larmes artificielles ainsi qu'une prise en charge chirurgicale de son achalasie par cardiomyotomie selon Heller. L'étude génétique à la recherche de la mutation du gène ALADIN est en cours. L'évolution clinique était favorable avec un recul actuel de 16 mois.

## ABSTRACT

Allgrove syndrome also called triple A is a rare autosomal recessive disease associating achalasia, alacrimia and Addison disease. When associated to neurological manifestations or dysautonomia, it is called « 4A syndrome ». We report the case of a ten years old boy, born of a non-consanguineous marriage, whose sister presents non explored alacrimia, having learning difficulties, who was hospitalized to explore melanoderma with walking difficulties. The history and the physical examination L'anamnèse ainsi que l'examen physique nous have allowed to evoke the 4A syndrome. The Schirmer test showed alacrimia. The cortisol rate was fallen with a very high ACTH rate. The esophageal barium swallow showed a hypotonic esophagus. Esophageal manometry confirmed achalasia. The electromyogram showed a motor neurogenic impairment. The cerebral RMI was normal. We prescribed substitution therapy for the adrenal failure, artificial tears, and he underwent cardiomyotomy for his achalasia. The outcome was favourable with a 16 months of hindsight.

**Mots clés :** Allgrove, achalasie, syndrome des 4A, cardiomyotomie

**Keywords :** Allgrove, achalasia, 4A syndrome, cardiomyotomy

---

Auteur correspondant :

**Siala Nadia,**

**E-mail :** sialanad@gmail.com

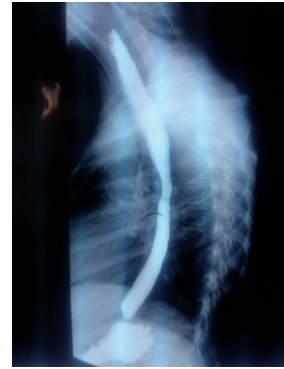
## INTRODUCTION :

Le syndrome d'Allgrove ou syndrome des 3 A est une affection génétique de transmission autosomique récessive associant dans sa forme complète : achalasia, alacrymie, insuffisance surrénale et une atteinte neurologique notamment du système nerveux autonome. C'est une affection rare, près de 100 cas ont été rapportés dans la littérature [1]. Nous rapportons les particularités cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives du syndrome des 4A à travers une observation pédiatrique qui a été prise en charge dans le service de pédiatrie de l'hôpital Mongi Slim La Marsa.

## OBSERVATION :

A.B est un garçon âgé de 10 ans, issu d'un mariage consanguin du premier degré, aux antécédents familiaux d'alacrymie non explorée chez la sœur (âgée actuellement de 23 ans), ayant un retard scolaire avec difficultés de l'apprentissage, et une alacrymie constatée depuis le jeune âge non explorée. Il a présenté depuis 6 mois avant son hospitalisation des vomissements post prandiaux tardifs associés à une dysphagie aux solides dans un contexte d'altération de l'état général avec anorexie et amaigrissement chiffré de 5kg en 4 mois. L'évolution était marquée par l'association d'une hyperpigmentation cutanée avec une asthénie d'aggravation progressive et d'une marche spastique. Les parents ont alors consulté un neuro pédiatrie. Devant ce tableau fait de troubles neurologiques et de mélanodermie le diagnostic d'adrénoleucodystrophie a été suspecté, et l'enfant nous a été adressé. L'examen initial a montré : un état général moyen, un bon état d'hydratation, une mélanodermie, apyrétique, eutrophique (poids à -0,5 DS, taille à +0,5 DS), une glycémie au doigt à 1g/l. L'examen cardiovasculaire a montré une fréquence cardiaque à 80 bpm, une TA de 100/60mmHg. L'examen neurologique a objectivé une dysarthrie, une marche spastique et un syndrome pyramidal avec des réflexes ostéotendineux (ROT) vifs aux 4 membres.

Le dosage de la cortisolémie et de l'ACTH a objectivé respectivement un taux de cortisol effondré à 7 nmol/L (VN=260-720 nmol/L) et un taux très élevé d'ACTH à 5409 ng/L (VN=10-48 ng/L). L'ionogramme sanguin ainsi que la glycémie étaient normaux. Le test de Schirmer a montré une sécheresse oculaire bilatérale en faveur d'une alacrymie. La fibroscopie œsogastroduodénale a objectivé une gastrite antrale congestive avec présence d'*Helicobacter Pylori* à la biopsie. Le transit œsophagien a objectivé un œsophage hypotonique, sans reflux gastro œsophagien associé (figure1) et la manométrie œsophagienne a conclu à un apéristaltisme œsophagien avec hypertonie et défaut de relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage.



**Figure 1 :** Transit œsophagien : œsophage hypotonique avec un aspect effilé en queue de radis

Les atteintes neurologiques étaient explorées par un électromyogramme (EMG) et une IRM cérébrale : L'EMG était en faveur d'une atteinte neurogène motrice de type central au niveau des 4 membres, sans arguments en faveur d'une atteinte de type corne antérieure. L'IRM cérébrale était sans anomalie. A l'issue de ces investigations et devant l'alacrymie, l'achalasia, l'insuffisance surrénalienne et l'atteinte neurologique, le diagnostic de syndrome des 4A a été retenu. L'enfant a été mis sous larmes artificielles avec des fluidifiants (collyres) et un traitement substitutif de l'insuffisance surrénalienne à base d'hydrocortisone à la dose de 15mg/m<sup>2</sup>/jour. Il a également été traité pour sa gastrite à *Helicobacter pylori*. Le baclofène a été prescrit à but myorelaxant devant la spasticité musculaire des membres inférieurs. La décompensation aiguë de l'insuffisance surrénale a été prévenue, en doublant la dose d'hydrocortisone par voie orale avant l'acte chirurgical et en passant à la voie injectable à double dose également après l'opération. L'enfant a eu une cardiomyotomie extra muqueuse selon Heller avec une valve anti reflux type Nissen. Les suites opératoires étaient simples avec retour au bout de 2 jours aux doses habituelles d'hydrocortisone. L'évolution clinique était marquée par une nette amélioration (recul de 16 mois) avec disparition des vomissements et de la dysphagie, une prise de poids régulière, une nette régression de l'asthénie, une diminution de la mélanodermie et une amélioration de la marche. L'étude génétique à la recherche de la mutation du gène ALADIN est en cours.

## DISCUSSION :

Le syndrome d'Allgrove est une maladie multi systémique rare qui touche aussi bien l'enfant que l'adulte qui a été décrit pour la première fois en 1978 par Allgrove et al [2]. Il est caractérisé par une insuffisance surrénalienne avec un déficit isolé en glucocorticoïdes, une achalasia, une alacrymie [3]. A ce tableau typique «AAA», se greffent parfois des perturbations neurologiques sévères, touchant le système nerveux central, autonome et périphérique définissant ainsi le syndrome de quadruple A [4]. L'incidence de la pathologie est inconnue et difficile à déterminer à cause de l'expression clinique variable de la maladie et de la mortalité infantile due aux crises d'insuffisance surrénale. Toutefois moins de 100 cas ont été rapportés depuis la première description en 1978 par Allgrove et al [1, 3]. Elle est d'origine génétique et de transmission héréditaire autosomique récessive due à des mutations du gène AAAS localisé sur le bras long du chromosome 12 (12q13),

codant pour la nucléopore ALADIN [5]. La maladie débute souvent dans la petite enfance mais parfois à l'âge adulte. Quand elle se manifeste dès la petite enfance, l'alacrymie et parfois l'achalasia en sont les signes révélateurs [1]. Dans l'enfance et à l'adolescence, la maladie est révélée par l'insuffisance surrénale ou par l'achalasia ou par les 2 à la fois [1]. A l'âge adulte, la présentation est majoritairement neurologique avec une atteinte dysautonomique et une polyneuropathique [6]. L'alacrymie, est souvent le premier signe clinique de la maladie, elle se manifeste dans les premiers mois de vie, mais elle est souvent négligée et non explorée [7]. Elle se manifeste par des vomissements et une dysphagie, et elle est généralement le premier symptôme notable amenant à consulter et menant au diagnostic [8]. C'était le cas de notre patient qui avait une alacrymie non explorée, le tableau s'est enrichi ensuite vers la préadolescence par l'apparition de vomissements et de dysphagie secondaire à l'achalasia. L'insuffisance surrénalienne lente peut être à l'origine d'hypoglycémie et d'asthénie [1]. Ces 3 signes cardinaux (alacrymie, achalasia et insuffisance surrénalienne) peuvent ne pas être tous présents au début de la maladie et apparaissent progressivement. Le tableau peut s'enrichir aussi par des signes neurologiques à type d'hyperreflexie, de neuropathie motrice des membres, de dysarthrie, d'ataxie, de déficit intellectuel et de dysfonction du système nerveux autonome à type de dyshidrose et de dysfonction digestive, sexuelle, circulatoire et urinaire [1, 6]. Notre patient avait un syndrome pyramidal avec des ROT vifs, une marche spastique ainsi qu'une dysarthrie sans troubles de type dysautonomique.

Le syndrome triple A se transmet sur un mode autosomique récessif, il y a donc un risque de récurrence de 25% pour les parents avec un enfant affecté d'où l'intérêt du diagnostic prénatal et de l'étude génétique par la recherche de la mutation du gène ALADIN [5, 8].

Le traitement se base sur la thérapie de substitution par hydrocortisone à la dose de 15-20mg/m<sup>2</sup> SC/jour réparti en 3 prises. Les larmes artificielles sont prescrites plusieurs fois par jour pour prévenir les ulcérations cornéennes [7]. La chirurgie consistant en une cardiomyotomie selon Heller qui est le traitement de choix de l'achalasia [1, 9] comme c'était le cas de notre patient. D'autres stratégies sont rapportées comme les inhibiteurs calciques qui ont un effet médiocre et passager sur la dysphagie. La dilatation œsophagienne fait également partie de l'arsenal thérapeutique mais vu la récurrence quasi constant des symptômes le recours à la chirurgie est de règle [9]. En l'absence de traitement, le syndrome des 4A est grevé d'un taux de morbidité ainsi que de mortalité élevé par la décompensation de l'insuffisance surrénalienne et les complications nutritionnelles de l'achalasia. Un traitement approprié améliore sensiblement le pronostic. Cette pathologie nécessite donc une surveillance et un suivi multidisciplinaire.

## CONCLUSION :

Le syndrome d'Allgrove est une pathologie rare en pédiatrie. Il s'agit d'une maladie complexe associant alacrymie, achalasia, une insuffisance surrénale et parfois des ma-

nifestations neurologiques et dysfonction du système nerveux autonome. Le tableau clinique peut être incomplet au début de la maladie retardant ainsi sa prise en charge. Le traitement comprend 3 volets : la substitution en glucocorticoïdes, la cure chirurgicale de l'achalasia ainsi que certaines mesures symptomatiques et une hygiène de vie. Le pronostic est réservé mais une prise en charge multi disciplinaire associant pédiatres, chirurgiens pédiatres, neuropédiatres et ophtalmologues améliore considérablement le pronostic et la qualité de vie des patients. Le conseil génétique est vivement souhaitable devant ce type de pathologie et surtout devant la connaissance d'un gène incriminé (gène ALADIN).

## Déclaration d'intérêt :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## RÉFÉRENCES :

- [1] Derrar R, Boutimzine N, Laghmari A, Alouane A, Daoudi R. Alacrymie congénitale révélant un syndrome d'Allgrove: à propos de trois cas. *Pan African Medical Journal*. 2015; 20:359.
- [2] Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, Macaulay JC. Familial gluco-corticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet*. 1978;1:1284-6.
- [3] Lahmidani N, El Yousfi M, Benajah D, El Abkari M, Ibrahim A. Syndrome d'Allgrove chez un patient aux antécédents de sténose hypertrophique du pylore. À propos d'un cas avec revue de littérature. *Acta Endosc*. 2012;42(2):52-53.
- [4] Mathew T, Mehta A, Sarma GR. The fourth "A" of the "4A" syndrome. *Pediatr Neurol*. 2013; 49(6):507-8.
- [5] Yuksel B, Braun R, Topaloglu AK, Mungan NO, Ozer G, Huebner A. Three children with triple A syndrome due to a mutation (R478X) in the AAAS gene. *Horm Res*. 2004;61(1):3-6.
- [6] Nakamura K, Yoshida K, Yoshinaga T, Kodaira M, Shimojima Y, Takei Y, et al: Adult or late-onset triple A syndrome: case report and literature review. *J Neurol Sci* 2010; 15: 85-88
- [7] Villanueva-Mendoza C, Martínez-Guzmán O, Rivera-Parra D, Zenteno JC. Triple A or Allgrove syndrome. A case report with ophthalmic abnormalities and a novel mutation in the AAAS gene. *Ophthalmic Genet*. 2009;30(1):45-9.
- [8] Cherif Ben Abdallah et al. A Tunisian Patient with Two Rare Syndromes : Triple A Syndrome and Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Horm Res Paediatr* 2014;82:338-43.
- [9] 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;30(6):677-9.