



СИНДРОМ ОЛЛГРОВА: КАК ЗАПОДОЗРИТЬ ПРОБЛЕМУ? ОПЫТ ЭНДОКРИНОЛОГА

© Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко*, И.Б. Решетников, С.С. Бровкина

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Синдром Оллгрова (Alacrimia, Achalasia, Adrenalinsufficiency, AAAS) — редкое аутосомно-рецессивное мультисистемное заболевание, характеризующееся хронической надпочечниковой недостаточностью, алакримией и ахалазией кардии, получившее название синдрома «трех А». Это заболевание нередко ассоциируется с различными неврологическими расстройствами, амиотрофией, в таких случаях выделяют синдром 4А и 5А, однако иногда речь идет лишь о синдроме 2А. Возникновение заболевания обусловлено мутацией в гене AAAS (12q13), который кодирует белок ALADIN, являющийся компонентом комплекса ядерных пор. Приводим клиническое наблюдение пациента, страдающего синдромом Оллгрова. Пациент имел типичную клиническую картину — алакримию, ахалазию кардии, надпочечниковую недостаточность, судорожный синдром. Однако неврологические расстройства, выражающиеся судорожным синдромом, со временем редуцировались. Несмотря на полную клиническую картину, диагноз выставлен лишь спустя 14 лет. Синдром Оллгрова верифицирован при генетическом анализе: выявлена патогенная мутация с.43С>Т гена AAAS. Отмечаются прогрессия степени тяжести алакримии, потребности в глюкокортикостероидах со временем. На примере данного случая мы хотели продемонстрировать трудность диагностики в связи с неосведомленностью клиницистов о данном заболевании, важность междисциплинарного взаимодействия, а также необходимость диспансерного наблюдения таких пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Оллгрова, триплет А, алакримия, ахалазия, надпочечниковая недостаточность, клинический случай.

ALLGROVE SYNDROME: HOW TO SUSPECT THE PROBLEM? ENDOCRINOLOGISTS EXPERIENCE

© Natalya I. Volkova, Ilya Y. Davidenko*, Igor B. Reshetnikov, Snezhana S. Brovkina

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Allgrove syndrome (Alacrimia, Achalasia, Adrenal insufficiency, AAAS) is a rare autosomal recessive multisystem disease characterized by chronic adrenal insufficiency, alacrimia and achalasia of the cardia. This disease is often associated with various neurological disorders, amyotrophy, in such cases, it is named 4A and 5A syndrome, but sometimes there is also 2A syndrome. The occurrence of the disease is due to a mutation in the gene AAAS (12q13), which encodes the protein ALADIN. Here is a clinical observation of a patient with Allgrove syndrome. The patient had a typical clinic: alacrimia, achalasia, adrenal insufficiency, convulsive syndrome. However, a neurological disorder, manifested by convulsive syndrome, passed with time. Despite the full clinical picture, the diagnosis was made only after 14 years. Allgrove syndrome was verified through genetic analysis revealed a pathogenic mutation с.43С>Т gene AAAS. Progression of the severity of alacrimia and need of glucocorticoids over time was noted. We shown the difficulty of diagnosis is due to the lack of awareness of clinicians about the disease, the importance of interdisciplinary interaction, as well as the need for follow-up of such patients.

KEYWORDS: Allgrove syndrome, Triple A syndrome, AAAS, case report.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром Оллгрова, или триплет А (Alacrimia, Achalasia, Adrenal insufficiency, AAAS), — редкое мультисистемное заболевание, характеризующееся хронической надпочечниковой недостаточностью, алакримией и ахалазией кардии [1]. Данное заболевание нередко ассоциируется с неврологической дисфункцией, а именно с вегетативной дисфункцией и нейродегенерацией, умственной отсталостью, амиотрофией — в таких случаях выделяют синдромы 4А и 5А, однако иногда проявляются лишь два признака, и тогда речь идет о синдроме 2А [2]. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. Развитие заболевания обусловлено мутацией в гене AAAS (12q13), который кодирует белок ALADIN [3, 4]. Распространенность <1/1 000 000; опубликовано менее 100 случаев с момента

первого упоминания в 1978 г., когда J. Allgrove и соавт. [1] описали две несвязанные пары sibсов с глюкокортикоидной недостаточностью и ахалазией кардии — состоянием, характеризующимся задержкой поступления пищи в желудок и расширением грудного отдела пищевода. У трех из этих пациентов также была нарушена слезная продукция, что заставило авторов предположить, что комбинация надпочечниковой недостаточности, ахалазии и алакримии представляет собой наследственное расстройство [1]. Авторы также ссылались на предыдущие публикации R. Kelch и соавт. (1972) [5], а также R. Counahan и R. West (1974) [6], которые сообщали о пациентах с наследственной резистентностью надпочечников к адренокортикотропному гормону. J. Allgrove отметил, что у этих пациентов развилась ахалазия, и предположил, что у всех пациентов был один и тот же синдром [1].



Спустя длительное время после первоначального описания триплета А две группы ученых независимо друг от друга в 2000 и 2001 гг. описали ген AAAS, мутации в котором являются причиной данного синдрома. Ген AAAS расположен на длинном плече хромосомы 12 (12q13.13) вблизи кластера генов кератина типа II. Он содержит 16 экзонов, кодирующих 547 аминокислот белка ALADIN (alacrimia, achalasia, adrenal insufficiency, neurologic disorder), известного также как адракалин. Данный белок — член семейства белков с WD-повторами (триптофан-аспарагиновая кислота) — является компонентом комплекса ядерных пор [3, 4].

Хотя точную патофизиологию еще предстоит выявить, предполагают, что мутантные белки ALADIN ухудшают нуклеоплазматическую циркуляцию мультимолекулярных комплексов и делают клетки восприимчивыми к окислительному стрессу, что приводит к селективной дегенерации тканей [7]. Исследования *in vitro* показали, что мутации с усечением N- или C-концов и большинство неусеченных мутаций, особенно в области WD-повторов, приводят к мислокализации белка ALADIN, потенциально вызывая функциональное нарушение взаимодействия мутантного ALADIN с другими ассоциированными белками [8]. Также описано возможное взаимодействие ALADIN с регулятором клеточного цикла PGRMC2 (мембранный компонент рецептора прогестерона 2) и участие ALADIN в клеточном делении посредством пространственной регуляции серин/треонин-протеинкиназы 6 [9, 10].

На сегодняшний день известно более 60 мутаций AAAS, около 60% составляют миссенс-мутации, около 10% — мутации сайта сплайсинга, почти 30% — небольшие делеции и вставки, однократно описана протяженная делеция [6]. При этом некоторые пациенты с триплетом А не имеют идентифицированной мутации гена AAAS. Генетическая причина расстройства у этих людей неизвестна. Вероятно, имеют место атипичные мутации, не выявляемые рутинными методами [11–13].

Клинически синдром Оллгрова разнообразен: отмечаются различия в наборе заболеваний, их тяжести, последовательности и возрасте манифестации. Безусловно, все это сильно затрудняет диагностику.

Алакрия (гипоалакрия) — наиболее постоянный и часто встречающийся симптом, распространенность которого достигает 99% [14]. Алакрия была предложена в качестве раннего диагностического признака синдрома Оллгрова, так как присутствовала практически во всех случаях с рождения [15, 16]. Патофизиология данного симптома обусловлена вегетативной денервацией слезных желез. При этом морфологически отмечается атрофия или гипоплазия слезных желез [17]. Чаще всего протекает бессимптомно, однако возможно развитие кератопатии и изъязвления роговицы. Выявляется при тщательном опросе и объективной оценке при помощи пробы Ширмера [18].

Ахалазия кардии обычно возникает в детском возрасте, чаще в первое десятилетие жизни, но может развиваться и позже. Встречается приблизительно в 93% случаев и проявляется рвотой, дисфагией, замедленным набором массы тела и хроническим кашлем [14]. Гистологически отмечается выраженное уменьшение количества или отсутствие нейронов ауэрбаха (межмышечного) нервного сплетения пищевода [18].

Надпочечниковая недостаточность — третий признак триплета А, который возникает обычно позже других проявлений: в первом десятилетии жизни, в подростковом периоде или даже у взрослых [19]. Распространенность достигает 100%. Она развивается вследствие резистентности надпочечников к адренокортикотропному гормону, что приводит к очень высоким уровням адренокортикотропного гормона и низким уровням кортизола в сыворотке крови. Изолированная глюкокортикоидная недостаточность проявляется классическими признаками — слабостью, усталостью, болями в животе, у многих больных наблюдаются прогрессирующая гиперпигментация и эпизоды гипогликемии [15]. Были описаны случаи минералокортикоидной недостаточности, однако она встречалась лишь у 10% пациентов [13, 18], в связи с чем назначение минералокортикоидов при неукротимой рвоте и потере массы тела, связанных в большинстве случаев именно с ахалазией кардии, будет ошибочным [18].

Четвертым, самым фенотипически гетерогенным клиническим проявлением синдрома Оллгрова является центральная, периферическая или автономная неврологическая дисфункция. Обычно она возникает на поздних этапах заболевания и носит прогрессирующий характер, являясь главным клиническим проявлением у взрослых с синдромом Оллгрова [20–22]. Меньше известно о неврологических нарушениях, проявляющихся в детском возрасте. Однако их раннее выявление и лечение могут улучшить отдаленные результаты [23].

Вегетативная дисфункция приводит к дисгидрозу, нарушениям пищеварения, кровообращения и мочеиспускания, нарушениям половой сферы; пирамидальный синдром и периферическая нейропатия обуславливают нарушения при ходьбе, а иногда и сенсорный дефицит; бульбарный синдром и поражение лицевого нерва являются причиной небно-глоточной недостаточности, амиотрофии или пареза языка, дисфункции круговой мышцы рта и орофарингеальной дисфагии. У пациентов с триплетом А отмечались деменция, умственная отсталость, бульбоспинальная амиотрофия, атрофия зрительного нерва, паркинсонизм, дизартрия, дистония и хорей [15, 20, 24]. Также были описаны и другие более редкие признаки синдрома Оллгрова — микроцефалия, гнусавая речь, подошвенный и ладонный гиперкератоз, низкая минеральная плотность костной ткани и остеопороз, сколиоз, низкий рост и ксеростомия, синдром удлинённого интервала Q–T, дислипидемия IIb типа [25].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Пациент А., 25 лет, 1994 года рождения, обратился в клинику ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России с жалобами на сниженную толерантность к физической нагрузке, мышечную слабость, постоянную усталость, потемнение кожных покровов.

Анамнез заболевания. Из анамнеза заболевания известно, что с рождения родители часто обращались к педиатру с разнообразными жалобами: на вялость, сниженный аппетит, частые срыгивания и острые респираторные вирусные инфекции до 10 раз в год. Однако педиатр не заподозрил какую-либо серьезную патологию.

С первых месяцев жизни стали периодически возникать проявления диспепсического синдрома. Так, в июле 1994 г. в возрасте 6 мес впервые возникла дисфункция кишечника, проявившаяся частым, до 6–7 раз/сут, жидким стулом без повышения температуры, которая купировалась через 1 нед. В 1996 г. (2 года жизни) приступы диспепсического синдрома возникали несколько раз. У пациента отмечалась однократная рвота, частый жидкий стул до 3 раз/сут в течение 2 дней без повышения температуры. Данная симптоматика проходила самостоятельно. Проведенное ультразвуковое исследование желчного пузыря с нагрузочным завтраком выявило дискинезию желчевыводящих путей по гиперкинетическому типу, перегиб желчного пузыря в нижней трети. Следует отметить, что к этому возрасту впервые документально зафиксирована глюкоза крови 3,2 ммоль/л.

В январе 1997 г. (3 года) пациент был госпитализирован по поводу резкого ухудшения состояния, которое сопровождалось судорожным синдромом, рвотой, учащенным стулом до 7 раз/сут, подъемом температуры до 38 °С. Выставлен диагноз: «Гипертензионно-гидроцефалический синдром, судорожный синдром». Пациент стал получать фенobarбитал по 0,025 г 2 раза/день и был поставлен на диспансерный учет к неврологу. Также было установлено, что у ребенка возникают судороги на фоне резкого снижения температуры тела.

В апреле 1997 г. (3 года 4 мес) ребенок снова осмотрен хирургом в связи с многократной рвотой, болями в животе. При объективном обследовании напряжения передней брюшной стенки нет, синдром раздражения брюшины сомнительный. Рекомендована консультация гастроэнтеролога. При рентгенологическом обследовании обнаружены признаки ахалазии кардии, мальчик направлен в детское хирургическое отделение, где была выполнена кардиодилатация по Микуличу. Через 3 нед проведена оценка состояния пациента: жалобы на тошноту и рвоту сохранялись, что подтвердило неэффективность кардиодилатации, в связи с чем была запланирована кардиоластика. Однако у больного случился генерализованный судорожный припадок, что потребовало лечения, поэтому хирургическое вмешательство было отложено.

Через 1 мес отмечены клинические симптомы острого живота с многократной рвотой и подъемом температуры до 38 °С, принято решение об экстренной лечебно-диагностической лапаротомии. Однако этиологической причины данного состояния выявлено не было. Хирургом было принято решение провести ранее запланированную экстрамукозную кардиоластику по Геллеру.

В 1998 г. (4 года) родители заметили, что ребенок стал вялым, больше спал, отметили потемнение кожных покровов, в особенности локтей, ладонных поверхностей. В связи с отставанием массы тела (несмотря на то, что артериальное давление оставалось в пределах нормы) педиатром заподозрена надпочечниковая недостаточность, ребенок был направлен на консультацию эндокринолога. Выявлено повышение адренокортикотропного гормона (470 пг/мл) и значительное снижение уровня кортизола (0,05 мкг/дл), в связи с чем выставлен диагноз: «Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность», назначен гидрокортизон в стартовой дозе 30 мг/сут, которая в течение последующих лет была снижена до 5 мг. С 10-летнего возраста получает по 10 мг/сут гидрокорти-

зона, на фоне чего состояние стабилизировалось, пациент активных жалоб не предъявлял.

В 2003 г. (9 лет) ввиду ухудшающегося зрения пациент проконсультирован окулистом, выставлен диагноз: «Гиперметропический астигматизм».

С 2009 г. (15 лет) самостоятельно прекратил прием фенobarбитала в связи с длительным отсутствием судорожных припадков.

В течение 8 лет (с 10 до 18-летнего возраста) проходил регулярный медицинский осмотр для оценки адекватности терапии; значимой динамики в состоянии пациента не было, терапия не менялась.

В 2012 г. (18 лет) в связи с жалобами на прогрессирующую слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, сонливость, пациент А. госпитализирован в плановом порядке в клинику ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России.

Физикальные данные

При объективном осмотре отмечались астенический тип телосложения; дефицит массы тела (рост 171 см, вес 48 кг, индекс массы тела 16,5 кг/м²); гиперпигментация кожных покровов ладоней, подмышечных впадин, на коже передней брюшной стенки в области послеоперационного рубца (рис. 1, А, Б). Костно-мышечная система: отмечаются слабость в проксимальных мышцах конечности

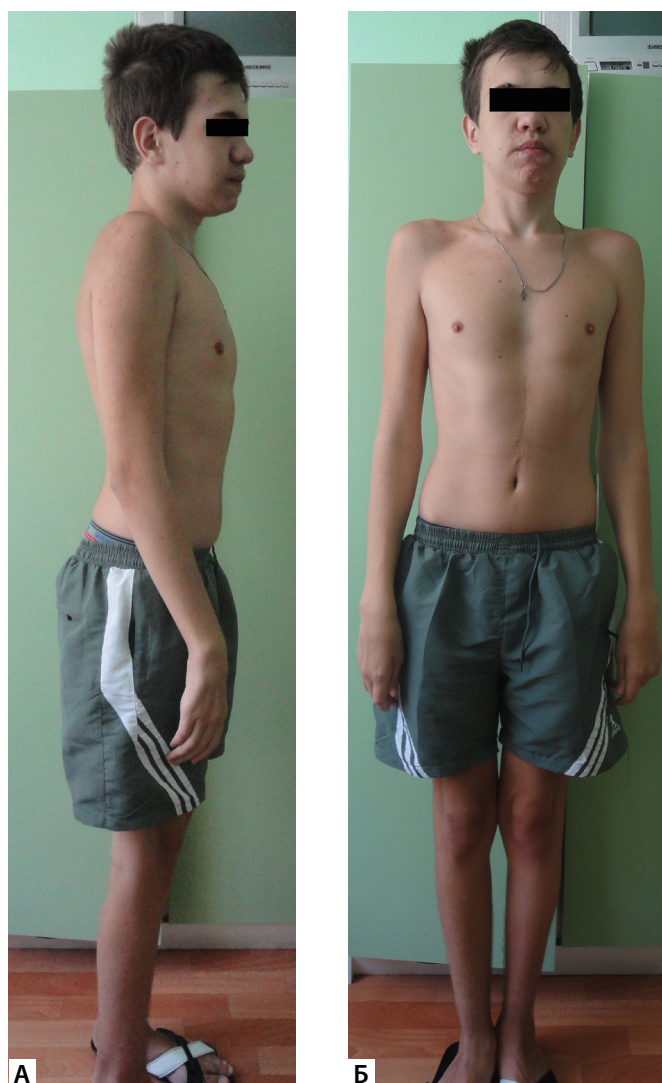


Рис. 1. Пациент А., 18 лет: синдром Олгрва
Примечание. А, Б — объективное обследование.

стей, деформация кистей. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление 100/70 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 74 уд./мин. Отмечается покраснение склер. После углубленного сбора анамнеза в связи с обнаруженной особенностью, такой как полное отсутствие слез на протяжении жизни, пациенту назначена консультация окулиста.

Предварительный диагноз

На основании жалоб пациента, данных анамнеза и объективного обследования предположен диагноз: «Первичная надпочечниковая недостаточность».

Пациент проконсультирован окулистом, которым был проведен слезный тест Ширмера и верифицирована алакримия легкой степени тяжести.

Лабораторное и инструментальное исследование

Для подтверждения первичной надпочечниковой недостаточности определяли содержание базального кортизола утром (в момент взятия крови терапию глюкокортикостероидами пациент не получал) и адренкортикотропного гормона. По результатам лабораторных исследований выявлено повышение адренкортикотропного гормона (95 пг/мл) и практически полное отсутствие секреции кортизола (0,1 мкг/дл). Полученные данные позволили подтвердить диагноз первичной надпочечниковой недостаточности. Была оценена секреция минералокортикоидов: уровни альдостерона и ренина плазмы оказались в пределах референсных значений.

Дифференциальная диагностика

При дифференциальной диагностике для исключения адренолейкодистрофии проведено исследование предельных длинноцепочечных жирных кислот плазмы крови, показатели которых оказались в норме, что позволило исключить данное заболевание.

Окончательный диагноз

Учитывая нетипичное сочетание относительно редких патологий у данного пациента, заподозрена их единая генетическая природа, в связи с чем был произведен литературный поиск, и полученная совокупность симптомов позволила выставить следующий диагноз: «Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность. Состояние после оперативного вмешательства по поводу ахалазии кардии (1997 г.). Алакримия. Синдром Оллгрова».

Для окончательной верификации диагноза рекомендована консультация генетика, однако пациент не был заинтересован в генетическом подтверждении и отказался от консультации.

Динамика заболевания

В 2019 г. (25 лет) в связи с повторным проявлением основных признаков надпочечниковой недостаточности пациент был госпитализирован в клинику ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России для коррекции дозы заместительной терапии.

Объективно на момент последней госпитализации: телосложение астеническое, дефицит массы тела (рост 172 см, вес 51 кг, индекс массы тела 17,2 кг/м²), в остальном без динамики (рис. 2). Окулист отметил увеличение степени тяжести алакримии.



Рис. 2. Пациент А., 25 лет: синдром Оллгрова
Примечание. Объективное обследование.

Генетическое обследование

С целью верификации диагноза для подтверждения группы инвалидности пациент согласился на консультацию генетика, по результатам которой в гене AAAS была выявлена гомозиготная трансверсия аденин–цитозин в позиции 43 (с.43C>A), приводящая к замене глутамина лизином в позиции 15 (p.Q15K). В качестве референсной последовательности использовали ссылку Genbank под номером NM_015665.6. Данное заключение позволило подтвердить синдром Оллгрова.

Лечение

Пациенту интенсифицирована заместительная гормональная терапия глюкокортикостероидами с целью купирования симптомов надпочечниковой недостаточности. Доза гидрокортизона увеличена до 25 мг/сут (15 мг в 8.00, 10 мг днем) с положительным эффектом в соответствии с опросником по оценке качества жизни пациента SF-36. Кроме того, больному рекомендовано увеличение дозы глюкокортикостероидов в 2–3 раза в случае инфекционного заболевания, стресса, хирургического вмешательства, а также ношение браслета, указывающего на наличие первичной надпочечниковой недостаточности. В связи с алакримией офтальмологом назначены препараты искусственной слезы.

Исходы

Пациент выписан из клиники ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России в удовлетворительном состоянии. Активных жалоб не предъявляет, отмечает увеличение

толерантности к физическим нагрузкам, уменьшение пигментации ладоней. На фоне применения «искусственной слезы» симптомы алакрии купировались. Жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта после перенесенной операции не возникали. Рекомендовано диспансерное наблюдение эндокринолога.

ОБСУЖДЕНИЕ

Классические симптомы синдрома Олгрова (алакрия, ахалазия, надпочечниковая недостаточность, неврологические расстройства) присутствовали у пациента практически с рождения. Однако алакрия как наиболее ранний диагностический признак этого наследственного заболевания ни разу не упоминалась педиатром в истории болезни мальчика и была обнаружена случайно лишь при тщательном сборе анамнеза. Частые рывгивания, сменившиеся периодическими жалобами на тошноту, рвоту, которые приводили к неоднократным госпитализациям в гастроэнтерологическое отделение, не были расценены как возможный признак ахалазии, в связи с чем рентгенологическое исследование и ее подтверждение произошло лишь при выраженной декомпенсации состояния ребенка на 3-м году жизни. Симптомы хронической надпочечниковой недостаточности также отмечались задолго до выставления диагноза. Упоминание в анамнезе неврологической симптоматики (судорожный синдром) в настоящий момент не позволяет говорить о синдроме 4A в связи с отсутствием каких-либо проявлений поражения нервной системы. Таким образом, уже с четырехлетнего возраста были все основания, чтобы заподозрить синдром Олгрова. Однако, несмотря на регулярные обследования, лишь в 18 лет высказано предположение о данном редком

наследственном заболевании и проведено необходимое дообследование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай иллюстрирует редкое наследственное заболевание — синдром Олгрова, имеющий разнородные проявления и требующий междисциплинарного подхода. Необходимо придавать значение всем симптомам, имеющимся у пациента, что позволит своевременно заподозрить орфанное заболевание, в противном случае ошибка в диагностике может привести к серьезным жизнеугрожающим осложнениям. Более того, у данного больного отмечается прогрессия заболевания: нарастание тяжести алакрии, увеличение потребности в глюкокортикокоидах, что подчеркивает важность динамического наблюдения таких пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Подготовка статьи осуществлена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: ведение пациента, написание текста, редактирование – Волкова Н.И.; написание текста – Давиденко И.Ю.; ведение пациента, сбор и обработка материала – Решетников И.Б.; сбор и обработка материала – Бровкина С.С. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, Macaulay JC. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet*. 1978;1(8077):1284-1286. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)91268-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)91268-0)
- Gazarian M, Cowell CT, Bonney M, Grigor WG. The "4a" syndrome: adrenocortical insufficiency associated with achalasia, alacrimia, autonomic and other neurological abnormalities. *Eur J Pediatr*. 1995;154(1):18-23. doi: <https://doi.org/10.1007/bf01972967>
- Handschug K, Sperling S, Yoon SJ, et al. Triple A syndrome is caused by mutations in AAAS, a new WD-repeat protein gene. *Human Molecular Genetics*. 2001;10(3):283-290. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/10.3.283>
- Tullio-Pelet A, Salomon R, Hadj-Rabia S, et al. Mutant WD-repeat protein in triple-A syndrome. *Nature Genetics*. 2000;26(3):332-335. doi: <https://doi.org/10.1038/81642>
- Kelch RP, Kaplan SL, Biglieri EG, et al. Hereditary adrenocortical unresponsiveness to adrenocorticotropic hormone. *J Pediatr*. 1972;81(4):726-736. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(72\)80093-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(72)80093-3)
- Counahan R, West R. Ocular and fingertip abnormalities in isolated glucocorticoid deficiency. *J Pediatr*. 1974;85(4):580-581. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(74\)80481-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(74)80481-6)
- Hirano M, Furiya Y, Asai H, et al. ALADIN482S causes selective failure of nuclear protein import and hypersensitivity to oxidative stress in triple A syndrome. *PNAS*. 2006;103(7): 2298-2303. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0505598103>
- Cronshaw JM, Matunis MJ. The nuclear pore complex protein ALADIN is mislocalized in triple A syndrome. *PNAS*. 2003;100(10):5823-5827. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1031047100>
- Jühlen R, Landgraf D, Huebner A, Koehler K. Identification of a novel putative interaction partner of the nucleoporin ALADIN. *Biology Open*. 2016;5(11):1697-1705. doi: <https://doi.org/10.1242/bio.021162>
- Carvalho S, Ribeiro SA, Arocena M, et al. The nucleoporin ALADIN regulates Aurora A localization to ensure robust mitotic spindle formation. *Mol Biol Cell*. 2015;26(19):3424-3438. doi: <https://doi.org/10.1091/mbc.E15-02-0113>
- 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(1-2):85-88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.07.006>
- Ikeda M, Hirano M, Shinoda K, et al. Triple A syndrome in Japan. *Muscle Nerve*. 2013;48(3):381-386. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.23770>
- 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(3):215-221. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2005.00482.x>
- Patt H, Koehler K, Lodha S, et al. Phenotype-genotype spectrum of AAA syndrome from Western India and systematic review of literature. *Endocr Connect*. 2017;6(8):901-913. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-17-0255>
- Tibusek D, Ghosh S, Huebner A, et al. «Crying without tears» as an early diagnostic sign-post of triple A (Allgrove) syndrome: two case reports. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):6. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0973-y>
- Brown B, Agdere L, Muntean C, David K. Alacrima as a harbinger of adrenal insufficiency in a child with Allgrove (AAA) syndrome. *Am J Case Rep*. 2016;17:703-706. doi: <https://doi.org/10.12659/ajcr.899546>

17. Aragona P, Rania L, Roszkowska AM, et al. 4A syndrome: ocular surface investigation in an Italian young patient. *BMC Ophthalmol.* 2014;14:155. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2415-14-155>
18. Тозлиян Е.В., Сухоруков В.С., Захарова Е.Ю., Харабадзе М.Н. Клинический полиморфизм синдрома Олгрова (синдром «Трех А») у детей, возможности ранней диагностики и подходы к терапии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2016. — №1. — С. 56-63. [Tozliyan EV, Sukhorukov VS, Zakharova EYu, Kharabadze M.N. Clinical polymorphism of Allgrove (triple-A) syndrome in children: possibilities for early diagnosis and approaches to therapy. *Rossiyskii vestnik perinatologii i pediatrii.* 2016;(1):56-63. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-1-56-63>
19. Thomas J, Subramanyam S, Vijayaraghavan S, Bhaskar E. Late onset adrenal insufficiency and achalasia in Allgrove syndrome. *BMJ Case Rep.* 2015;bcr2014208900. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-208900>
20. Sanyal D, Bhattacharjee S. A case of late-onset Allgrove syndrome presenting with predominant autonomic dysfunction. *Ann Indian Acad Neurol.* 2013;16(2):266–268 doi: <https://doi.org/10.4103/0972-2327.112494>
21. Houlden H, Smith S, De Carvalho M, et al. Clinical and genetic characterization of families with triple A (Allgrove) syndrome. *Brain.* 2002;125(Pt 12):2681–2690. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awf270>
22. Dumic M, Barisic N, Kusec V, et al. Long-term clinical follow-up and molecular genetic findings in eight patients with triple A syndrome. *Eur J Pediatr.* 2012;171(10):1453–1459. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1745-1>
23. Bouliari A, Lu X, Persky RW, et al. Triple a syndrome: two siblings with a novel mutation in the AAAS gene. *Hormones.* 2019;18(1):109. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0089-2>
24. Koehler K, Brockmann K, Krumbholz M, et al. Axonal neuropathy with unusual pattern of amyotrophy and alacrima associated with a novel AAAS mutation p.Leu430Phe. *Eur J Hum Genet.* 2008;16(12):1499–1506. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.132>
25. Sarathi V, Shah NS. Triple — a syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2010;685:1–8. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6448-9_1

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Давиденко Илья Юрьевич**, к.м.н. [Ilya Y. Davidenko, MD, PhD]; адрес: Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29 [address: 29 Nahichevansky avenue, 344022 Rostov-on-Don, Russia]; e-mail: davidenko.iu@gmail.com, SPIN-код: 4532-0724, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8690-681X>

Волкова Наталья Ивановна, д.м.н., профессор [Natalya I. Volkova, MD, PhD, Professor]; e-mail: n_i_volkova@mail.ru, SPIN-код: 3146-8337, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>

Решетников Игорь Борисович [Igor B. Reshetnikov, MD]; e-mail: Reshetnikov_ib@rostgmu.ru, SPIN-код: 4320-2716, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3445-322X>

Бровкина Снежана Сергеевна [Snezhana S. Brovkina, MD]; e-mail: snegka12345@ya.ru, SPIN-код: 3059-0330, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2486-5223>

ЦИТИРОВАТЬ:

Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Решетников И.Б., Бровкина С.С. Синдром Олгрова: как заподозрить проблему? Опыт эндокринолога // *Проблемы эндокринологии.* — 2020. — Т. 66. — №1. — С. 64-69. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.14341/probl10296>

TO CITE THIS ARTICLE:

Volkova NI, Davidenko IY, Reshetnikov IB, Brovkina SS. Allgrove Syndrome: How To Suspect the Problem? Endocrinologists Experience. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(1):64-69. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.14341/probl10296>