

Синдром Олгрова в практике эндокринолога: сложности диагностики и особенности лечения

У.В. Буйваленко^{✉1}, А.Р. Левшина², А.К. Еремкина¹, К.А. Комшилова¹, Н.М. Платонова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В клинической практике орфанные заболевания всегда связаны с определенными диагностическими трудностями. Синдром Олгрова (Alacrimia, Achalasia, Adrenal insufficiency – AAAS) – редкое аутосомно-рецессивное мультисистемное заболевание, характеризующееся хронической надпочечниковой недостаточностью (НН), алакримией и ахалазией кардии, получившее название синдрома тройного А (триплета А). Наиболее тяжелыми его проявлениями являются ахалазия кардии и НН, которые часто определяют тяжесть течения заболевания. Большинство имеющихся научных данных по проблеме представлены описанием отдельных клинических случаев, а лечение подбирается индивидуально в соответствии с конкретными проявлениями заболевания. Прогноз в основном зависит от ранней диагностики синдрома. Учитывая редкость и высокую фенотипическую гетерогенность, необходимо повышать информированность врачей различных специальностей по данному синдрому, применять мультидисциплинарный подход. В статье представлен клинический случай пациента 22 лет с синдромом Олгрова с выраженными проявлениями ахалазии кардии, НН, клинически значимыми неврологическими нарушениями.

Ключевые слова: синдром Олгрова, триплет А, четыре А, алакримия, ахалазия, надпочечниковая недостаточность, амиотрофия

Для цитирования: Буйваленко У.В., Левшина А.Р., Еремкина А.К., Комшилова К.А., Платонова Н.М. Синдром Олгрова в практике эндокринолога: сложности диагностики и особенности лечения. Терапевтический архив. 2024;96(10):978–982.

DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202869

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Allgrove syndrome in endocrinology: Difficulties of diagnosis and treatment features. Case report

Uliana V. Buyvalenko^{✉1}, Anna R. Levshina², Anna K. Eremkina¹, Kseniya A. Komshilova¹, Nadezhda M. Platonova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Allgrove syndrome is a rare autosomal recessive disorder characterized by the achalasia, alacrimia, adrenal insufficiency, which gave the additional and more recognizable name of this pathology – “Triple-A syndrome”. The clinical presentation of classical signs and symptoms of the syndrome is dependent on the age of the patient. Ophthalmological abnormalities are usually present at birth, whereas adrenal and gastrointestinal abnormalities are apparent after six months to the first decade of life. Neurological dysfunction from the involvement of central or autonomic nervous systems is also common with Allgrove syndrome observed during the adolescent period. Genetic analysis and detection of the AAAS gene mutation is the main step in the diagnosis of the syndrome. The presented clinical case will demonstrate the difficulties in making a diagnosis, choosing a treatment strategy for a patient with a long history of Allgrove syndrome.

Keywords: Allgrove syndrome, triple-A, quadruple A, alacrimia, achalasia, adrenal insufficiency, amyotrophy

For citation: Buyvalenko UV, Levshina AR, Eremkina AK, Komshilova KA, Platonova NM. Allgrove syndrome in endocrinology: Difficulties of diagnosis and treatment features. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(10):978–982.

DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202869

Актуальность

Синдром Олгрова, или триплет А (Alacrimia, Achalasia, Adrenal insufficiency – AAAS), – редкое мультисистемное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся хронической надпочечниковой недостаточностью (НН),

алакримией, ахалазией кардии [1] и зачастую ассоциирующееся с различными неврологическими расстройствами (НР), амиотрофией. В таких случаях выделяют синдромы 4А и 5А, однако иногда речь идет лишь о синдроме 2А – АА-синдроме, включающем сочетание алакримии с

Информация об авторах / Information about the authors

✉Буйваленко Ульяна Валерьевна – клин. ординатор
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: ulibu@list.ru

Левшина Анна Романовна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Еремкина Анна Константиновна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Комшилова Ксения Андреевна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Платонова Надежда Михайловна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

✉Uliana V. Buyvalenko. E-mail: ulibu@list.ru;
ORCID: 0000-0003-1792-6419

Anna R. Levshina. ORCID: 0000-0002-9315-3801

Anna K. Eremkina. ORCID: 0000-0001-6667-062X

Kseniya A. Komshilova. ORCID: 0000-0002-6624-2374

Nadezhda M. Platonova. ORCID: 0000-0001-6388-1544

ахалазией кардии либо с недостаточностью коры надпочечников [1]. Возникновение заболевания обусловлено мутацией в гене AAAS, который кодирует белок ALADIN [1, 2].

Распространенность рассматриваемой патологии составляет <1/1 000 000. Опубликовано менее 100 случаев с момента первого упоминания в 1978 г., когда J. Allgrove и соавт. [1] описали 2 несвязанные пары sibсов с гипокортицизмом и ахалазией кардии – состоянием, характеризующимся задержкой поступления пищи в желудок и расширением грудного отдела пищевода. У 3 человек также выявлено нарушение слезной продукции, в связи с чем ученые предположили, что комбинация НН, ахалазии и алакримии представляет собой наследственное расстройство [1]. В большинстве описанных случаев синдром Олгрова манифестирует с алакримией, когда родители отмечают отсутствие слез ребенка при плаче. Морфологической основой алакримии является атрофия (гипоплазия) слезных желез. Однако в качестве наиболее частой причины обращения родителей за медицинской помощью выступает дисфагия как результат недостаточной релаксации нижнего сфинктера пищевода и потери его перистальтики [3, 4]. НН регистрируют у 85% пациентов, обычно она развивается в первой декаде жизни, реже – во второй. При этом чаще определяют дефицит глюкокортикоидов, в то время как дефицит минералокортикоидов фиксируют лишь у 15% больных [3–5]. Соответственно, классическую триаду признаков синдрома Олгрова обнаруживают у большинства пациентов – примерно у 2/3, 3 симптома из 3 классических – у 1/3, 1 симптом – менее чем у 10% человек [6, 7].

Разнообразные клинические проявления (КП) синдрома ассоциированы с мутациями в гене AAAS, расположенном на длинном плече хромосомы 12 (12q13.13) вблизи кластера генов кератина типа II (рис. 1) [1, 2, 7, 8]. В его состав входят 16 экзонов. Продукт гена – белок ALADIN, также известный как адракалин, состоит из 547 аминокислот и относится к семейству белков ядерных пор, а именно к белкам с WD-повторами (триптофан-аспарагиновой кислотой) [9–11]. WD-повторы свойственны протеинам, участвующим в регуляции деления и дифференцировке эукариотных клеток, транскрипции генов, модификации мРНК, трансмембранной передаче сигналов, слиянии мембранных везикул [12]. Дефекты ALADIN приводят к нарушению ядерного импорта белков репарации ДНК (апраксина и ДНК-лигазы I) и тяжелой цепи ферритина (FTN1), участвующих в ядерной защите от окислительного стресса [13, 14]. Возникающая в результате гиперчувствительность к окислительному стрессу может объяснить постепенное прогрессирование симптомов тройного А [15]. В последующем неполноценность структуры продукта экспрессии гена AAAS приводит к тяжелым нарушениям практически всех жизненно важных процессов в ядродержащей клетке, а именно в клетках надпочечников, органов желудочно-кишечного тракта, гипофизе и мозжечке, где приведенный ген имеет повышенную экспрессию [15]. Мутации в гене AAAS объясняют 90% случаев тройного А, а остальные случаи могут быть частично объяснены изменениями в 2 новых генах – *GMPPA* и *TRAPPC11*, которые вызывают «тройной А-подобный» синдром без НН [10, 16].

Кроме классической триады симптомов синдром Олгрова у многих больных сопровождается прогрессирующими дегенеративными и когнитивными НР, включающими пирамидный синдром, двигательные и чувствительные периферические нейропатии, вегетативные нарушения, бульбарные расстройства, атрофию зрительного нерва и атаксию [17, 18]. В литературе описаны случаи пареза неба,

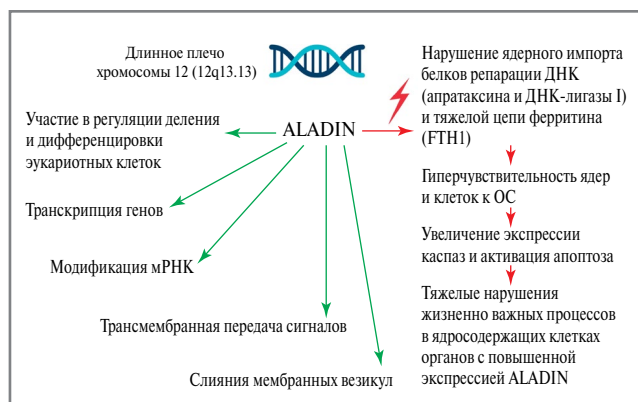


Рис. 1. Схема проявлений мутации в гене AAAS (12q13), который кодирует белок ALADIN.

Fig. 1. Scheme of mutation manifestations in the AAAS gene (12q13), which encodes the ALADIN protein.

что является следствием дегенерации центральных нейронов [17, 18]. НР чаще возникают на поздних этапах заболевания и носят прогрессирующий характер, являясь главным КП у взрослых с синдромом Олгрова [19–21]. В настоящее время проведено недостаточное число исследований, посвященных неврологическим нарушениям в детском возрасте, ранняя диагностика и лечение которых позволяют улучшить клиническое течение и прогноз заболевания [21]. Описаны и более редкие КП синдрома Олгрова, такие как микроцефалия, гнусавая речь, подошвенный и ладонный гиперкератоз, низкая минеральная плотность (МП) костной ткани и остеопороз, сколиоз, низкий рост и ксеростомия, синдром удлинённого интервала Q–T, дислипидемия IIb типа [9].

Описание клинического случая

Пациент С., 22 года, 1999 года рождения, обратился в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на выраженную мышечную слабость (МС), постоянную усталость, эпизоды снижения артериального давления (АД) до 70/40 мм рт. ст., невозможность набора массы тела (МТ), затруднения при проглатывании твердой пищи.

Из анамнеза известно, что ребенок родился в срок. При рождении МТ составила 3010 г, рост – 52 см. Диагностированы гипоксическое поражение центральной нервной системы (НС), гидроцефальный синдром. В первый год жизни обращались к офтальмологу по поводу отсутствия слез, патологии не выявлено, рекомендовано динамическое наблюдение, проба Ширмера не проведена. При введении прикорма у ребенка отмечали частые срыгивания, а также рвоту съеденной пищей (до 40 раз в сутки). В связи с этим мальчик начал отставать в развитии, стремительно терять МТ. В 1 год 3 мес родители впервые заметили нарушения походки (спотыкание при ходьбе), координации движения. В 1 год 8 мес обследован в отделении неврологии раннего возраста. Диагностирован смешанный парез с атактическим синдромом. Назначена неспецифическая терапия.

С 2 до 5 лет многократно госпитализировался в неврологические отделения, устанавливались различные диагнозы, однако проводимое лечение эффекта не принесло. В 5 лет 9 мес в результате рвоты во сне перенес затяжной аспирационный бронхит. В ходе обследования диагностированы рефлюкс-эзофагит, ахалазия пищевода 2-й степени. Выполнены бужирование пищевода, кардиотомия по Геллеру с эзофагофундопликацией. В ту же госпитализацию осмотрен генетиком, у которого не возникли подозрения на генетическую



Рис. 2. Пациент С., 22 года. Синдром Олгрова.
Объективное обследование.

Fig. 2. Patient S., 22 years old Allgrove syndrome. Objective examination.

природу данных нарушений, ввиду чего специфических исследований не проводили. После оперативного лечения состояние улучшилось, начал набирать МТ, однако через год произошло повторное ухудшение, возобновлены прежние симптомы. С 2008 по 2018 г. родители неоднократно обращались за медицинской помощью, консультировались в учреждениях 4-го уровня, однако значимого эффекта не наступило. В 2019 г. мать после самостоятельного изучения научной литературы заподозрила наличие синдрома Олгрова, после чего мальчику выполнили генетическое исследование и подтвердили мутацию в гене AAAS (p.Ser263Pro, rs121918550).

В апреле 2020 г. (в 21 год) пациента стали беспокоить выраженная МС, эпизоды снижения АД до 80/40 мм рт. ст., повышенная утомляемость. При обследовании диагностирована НН, назначен преднизолон 5 мг утром. На фоне приема препарата состояние не улучшалось, сохранялась склонность к гипотонии (до 70/40 мм рт. ст.), нарастала слабость, в связи с чем увеличена дозировка до 15 мг/сут (10 мг утром, 5 мг вечером), затем назначен гидрокортизон (30 мг утром, 20 мг днем, 10 мг на ночь), инициирована терапия флудрокортизоном 100 мкг, затем – 150 мкг/сут. Результаты обследования от 30 марта 2021 г. на фоне приема терапии: адренокортикотропный гормон – 82,1 пг/мл (выше нормы), кортизол – 406 нмоль/л, аланинаминотрансфераза – 108,32 (выше нормы), в общем анализе мочи обнаружены фосфаты.

В мае 2021 г. впервые госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». При поступлении состояние пациента удовлетворительное, эмоционально лабильный, словоохотливый. Выявлены типичные дисморфические особенности: длинное тонкое лицо, узкие губы, искривленный рот и редкие ресницы, сколиоз (рис. 2). При осмотре стоматолога обнаружены зубные аномалии: кариес, пародонтоз, преждевременная потеря зубов, гиподонтия и дефект эмали – проявления ксеростомии как дополнительного признака

синдрома Олгрова. При осмотре офтальмолога диагностированы точечный кератит (вероятно, осложнение алакримии), оптическая нейропатия, ангиопатия сетчатки.

Рост – 176 см, МТ – 42 кг, индекс МТ – 13,6 кг/м², АД – 70/40 мм. рт. ст. В ходе госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» подтверждена хроническая НН (кортизол утром в плазме крови составил 257,4 нмоль/л), по данным компьютерной томографии надпочечников с контрастным усилением выявлены признаки гипоплазии обоих надпочечников. Принимая во внимание сохраняющуюся тенденцию к гипотонии (60/40 мм рт. ст.) на фоне приема гидрокортизона 60 мг, жалобы пациента на слабость при обычной физической нагрузке, вялость, заподозрена низкая усвояемость таблетированных форм препаратов. В течение стационарного пребывания проводили внутривенное введение глюкокортикостероидов, однако значимое улучшение не наступило, сохранялись слабость и тенденция к снижению АД. Проведена коррекция медикаментозной терапии, уменьшена дозировка гидрокортизона до 30 мг/сут (15 мг – в 7:00–8:00, 10 мг – в 12:00, 5 мг – в 17:00), больной вновь переведен на таблетированные формы гидрокортизона, тенденция к гипотонии сохранялась. Вероятно, жалобы обусловлены астеническим синдромом, дефицитом МТ и мото-сенсорной нейропатией. На фоне привычного питьевого и солевого режима выявлено повышение уровня ренина до 103 МЕ/л, что косвенно свидетельствовало о минералокортикоидной недостаточности. Однако учитывая целевые показатели электролитов, отсутствие жалоб на «тягу к соленому», а также отеков, дозировка флудрокортизона оставлена прежней – 0,1 мг.

По результатам проведенной рентгенденситометрии выявлено снижение МП кости в radius total до -2,1 SD по S-критерию, МП кости, L₁–L_{IV} = 0,5 SD, femur neck = -0,9 SD, femur total = -0,1 SD, radius 33% = -1,5 SD, radius total = -2,1 SD по S-критерию. Данных, свидетельствующих о нарушении минерального обмена, не получено (паратиреоидный гормон, альбумин-скорректированный кальций и фосфор находились в пределах референсного диапазона). По поводу повышенной тревожности, психоэмоциональной лабильности дополнительно консультирован психотерапевтом. Диагностировано тревожно-обсессивное расстройство, протекающее с депрессивными, соматовегетативными, астеническими проявлениями, инициировано лечение.

Принимая во внимание ахалазию пищевода, проведена рентгенография с барием, выявлены признаки ахалазии пищевода 1-й степени. По данным эзофагогастродуоденоскопии обнаружены признаки хронического эрозивного рефлюкс-эзофagита, нейрогенной аэрофагии. При осмотре лор-врачом установлена дисфония голосовых связок. Направлен в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского», однако в оперативном лечении указанных изменений отказано по причине проходимости пищевода и экстремально низкой МТ (индекс МТ = 13,6 кг/м²).

Обсуждение

При ведении пациентов с тяжелой системной патологией необходимо рассматривать организм больного как единое целое и учитывать прогноз всех возможных осложнений. В представленном клиническом случае классические симптомы синдрома Олгрова (алакримия, ахалазия, НН, НР) присутствовали у больного с раннего возраста, однако их неверная трактовка не позволила поставить диагноз в более ранние сроки.

Классический симптом алакримии (гипоалакримии) наблюдали у пациента с рождения, однако пробу Ширмера не

проводили. По косвенным признакам (аномалии развития зубов с детского возраста) также можно было заподозрить ксеростомию, что является дополнительным признаком заболевания. Ахалазию кардии, развившуюся в детском возрасте, рассматривали как отдельную патологию. К особенностям данного пациента относили недостаточность рефлексорного расслабления нижнего пищеводного сфинктера и отсутствие рефлексорного раскрытия кардии при глотании [22–27]. Из существующих видов лечения ахалазии кардии наиболее эффективными признаны баллонная кардиодилатация, эндоскопическое интрамуральное введение ботулинического токсина, кардиомиотомия по Геллеру в различных модификациях [22–27], что и проведено больному. Консервативное лечение блокаторами кальциевых каналов и нитратов при рассматриваемой патологии не привело к статистически значимым результатам, поскольку при незначительном расслаблении нижнего пищеводного сфинктера отмечены выраженные побочные эффекты, такие как гипертензия, «нитратная» головная боль, аритмии [22–24]. Основным рекомендованным оперативным вмешательством для предупреждения рефлюкса является эзофагокардиомиотомия с неполной фундопликацией, которая согласно данным некоторых исследований по эффективности превосходит другие оперативные методики, но в связи с необходимостью наркоза и из-за травматизации тканей применяется только при неэффективности или невозможности проведения малоинвазивных методик [22–27].

Третий признак триплета А – НН, который обычно возникает позже других проявлений, в частности в первой декаде жизни, подростковом периоде, редко – во взрослом возрасте [28, 29]. Данная патология развивается вследствие резистентности надпочечников к адренокортикотропному гормону, что приводит к очень высоким его уровням и низким уровням кортизола в сыворотке крови [28, 29]. Классическими проявлениями изолированной глюкокортикоидной недостаточности являются слабость, усталость, боли в животе, а также прогрессирующая гиперпигментация и эпизоды гипогликемии [30]. У пациента наблюдали все указанные признаки за исключением гиперпигментации. К другим характерным симптомам относят выраженную МС и быструю физическую утомляемость. В литературе описаны случаи минералокортикоидной недостаточности (у 15% больных), следовательно, назначение минералокортикоидов при неукротимой рвоте и потере МТ, связанных в большинстве случаев именно с ахалазией кардии, будет ошибочным [30]. Наиболее опасными состояниями при недостаточности коры надпочечников считаются неконтролируемая гипогликемия и низкие показатели АД. Следует отметить, что крайне высокая вариабельность КП синдрома Олгрова делает диагностику данного состояния серьезной проблемой для рядового врача-клинициста, в связи с чем наиболее важным диагностическим методом выступает генетический анализ. При анализе ранее опубликованных клинических разборов пациентов, страдающих синдромом Олгрова, отмечается высокая распространенность неврологических патологий, которые, однако, в большинстве случаев манифестируют во взрослом возрасте. Разнообразные неврологические проявления, включающие дисфункцию как центральной, так и периферической НС (особенно автономной), которые невозможно трактовать в рамках определенной неврологической патологии, позволяют заподозрить синдром Олгрова. Наиболее часто отмечается недостаточность вегетативной НС, что клинически проявляется постуральной гипотензией, аритмиями, отрицательной реакцией зрачка на свет, нестабильностью потоотделения, дисфункцией в половой сфере. Часто наблюдается судорожный син-

дром, однако стоит отметить, что припадки могут не только иметь эпилептогенное происхождение, но и быть следствием гипогликемии на фоне недостаточности кортизола [10, 31]. Таким образом, тяжесть состояния приведенного пациента связана с выраженными КП ахалазии кардии и НН, что в целом соответствует данным литературы. Необходимо как можно раньше компенсировать проявления приведенных симптомов с целью улучшения качества жизни и дальнейшего прогноза больного.

Заключение

Орфанные генетические синдромы встречаются крайне редко, что затрудняет их диагностику и лечение. Несмотря на это каждому из практикующих врачей следует помнить об их существовании и по возможности рекомендовать генетическое тестирование при подозрении на их наличие. Описанный клинический случай больного с синдромом Олгрова демонстрирует необходимость междисциплинарного подхода. Несмотря на многочисленные проявления заболевания они рассматривались как отдельные нарушения, поэтому лечение не было эффективным. При ведении пациентов с тяжелыми орфанными заболеваниями важно придавать значение каждому симптому, т.к. шанс своевременно заподозрить редкое генетическое заболевание повышается, соответственно, шансы на достижение компенсации увеличиваются.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Статья подготовлена на основании результатов, полученных в ходе реализации Соглашения о предоставлении гранта в форме субсидий из федерального бюджета на осуществление государственной поддержки создания и развития научных центров мирового уровня, выполняющих исследования и разработки по приоритетам научно-технологического развития от 20 апреля 2022 г. № 075-15-2022-310.

Funding source. The article was prepared on the basis of the results obtained during the implementation of the Agreement on the provision of a grant in the form of subsidies from the federal budget for state support for the creation and development of world-class scientific centers performing research and development on the priorities of scientific and technological development dated April 20, 2022 No. 075-15-2022-310.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АД – артериальное давление
 КП – клиническое проявление
 МП – минеральная плотность
 МС – мышечная слабость

МТ – масса тела
 НН – надпочечниковая недостаточность
 НР – неврологическое расстройство
 НС – нервная система

ЛИТЕРАТУРА/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):1284-6. DOI:10.1016/S0140-6736(78)91268-0
- 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(1):18-23. DOI:10.1007/BF01972967
- Ates F, Vaezi MF. The Pathogenesis and Management of Achalasia: Current Status and Future Directions. *Gut Liver*. 2015;9(4):449-63. DOI:10.5009/gnl14446
- Phillip M, Hershkovitz E, Schulman H. Adrenal insufficiency after achalasia in the triple-A syndrome. *Clin Pediatr (Phila)*. 1996;35(2):99-100. DOI:10.1177/000992289603500208
- Milenković T, Koehler K, Krumbholz M, et al. Three siblings with triple A syndrome with a novel frameshift mutation in the AAAS gene and a review of 17 independent patients with the frequent p.Ser263Pro mutation. *Eur J Pediatr*. 2008;167(9):1049-55. DOI:10.1007/s00431-007-0640-7
- Collares CV, Antunes-Rodrigues J, Moreira AC, et al. Heterogeneity in the molecular basis of ACTH resistance syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(1):61-8. DOI:10.1530/EJE-08-0079
- Kallabi F, Belghuith N, Aloulou H, et al. Clinical and Genetic Characterization of 26 Tunisian Patients with Allgrove Syndrome. *Arch Med Res*. 2016;47(2):105-10. DOI:10.1016/j.arcmed.2016.04.004
- Milenkovic T, Zdravkovic D, Savic N, et al. Triple A syndrome: 32 years experience of a single centre (1977–2008). *Eur J Pediatr*. 2010;169(11):1323-8. DOI:10.1007/s00431-010-1222-7
- Dumic M, Barišić 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):1453-9. DOI:10.1007/s00431-012-1745-1
- Handschug K, Sperling S, Yoon SJ, et al. Triple A syndrome is caused by mutations in AAAS, a new WD-repeat protein gene. *Hum Mol Genet*. 2001;10(3):283-90. DOI:10.1093/hmg/10.3.283
- Tullio-Pelet A, Salomon R, Hadj-Rabia S, et al. Mutant WD-repeat protein in triple-A syndrome. *Nat Genet*. 2000;26(3):332-5. DOI:10.1038/81642
- Cronshaw JM, Krutchinsky AN, Zhang W, et al. Proteomic analysis of the mammalian nuclear pore complex. *J Cell Biol*. 2002;158(5):915-27. DOI:10.1083/jcb.200206106
- Grigorieva G, Shestakov S. Transformation in the cyanobacterium *Synechocystis* sp. 6803. *FEMS Microbiol Lett*. 1982;13:367-70.
- 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. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(7):2298-303. DOI:10.1073/pnas.0505598103
- Storr HL, Kind B, Parfitt DA, et al. Deficiency of ferritin heavy-chain nuclear import in triple A syndrome implies nuclear oxidative damage as the primary disease mechanism. *Mol Endocrinol*. 2009;23(12):2086-94. DOI:10.1210/me.2009-0056
- Koehler K, Malik M, Mahmood S, et al. Mutations in GMPPA cause a glycosylation disorder characterized by intellectual disability and autonomic dysfunction. *Am J Hum Genet*. 2013;93(4):727-34. DOI:10.1016/j.ajhg.2013.08.002
- Koehler K, Milev MP, Prematilake K, et al. A novel TRAPPC11 mutation in two Turkish families associated with cerebral atrophy, global retardation, scoliosis, achalasia and alacrima. *J Med Genet*. 2017;54(3):176-85. DOI:10.1136/jmedgenet-2016-104108
- Vallet AE, Verschueren A, Petiot P, et al. Neurological features in adult Triple-A (Allgrove) syndrome. *J Neurol*. 2012;259(1):39-46. DOI:10.1007/s00415-011-6115-9
- Sanyal D, Bhattacharjee S. A case of late-onset allgrove syndrome presenting with predominant autonomic dysfunction. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013;16(2):266-8. DOI:10.4103/0972-2327.112494
- Sarathi V, Shah NS. Triple-A syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2010;685:1-8. DOI:10.1007/978-1-4419-6448-9_1
- 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):2681-90. DOI:10.1093/brain/awf270
- Федоров Е.Д., Иноуе Х., Селезнев Д.Е., и др. Пероральная эндоскопическая миотомия при ахалазии кардии: методика и непосредственные результаты первых вмешательств. *Медицинский совет*. 2015;(13):130-2 [Fedorov ED, Inoue H, Seleznev DE, et al. Peroral endoscopic myotomy in achalasia: methodology and immediate results of first intervention. *Medical Council*. 2015;(13):130-2 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2015-13-130-132
- Barbieri LA, Hassan C, Rosati R, et al. Systematic review and meta-analysis: Efficacy and safety of POEM for achalasia. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(4):325-34. DOI:10.1177/2050640615581732
- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Годжелло Э.А., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ахалазии кардии и кардиоспазма. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):36-54 [Ivashkin VT, Truhmanov AS, Godzhello EA, et al. Diagnostics and treatment of cardiac achalasia and cardiospasm: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):36-54 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-4-36-54
- Hallal C, Kielling CO, Nunes DL, et al. Diagnosis, misdiagnosis, and associated diseases of achalasia in children and adolescents: a twelve-year single center experience. *Pediatr Surg Int*. 2012;28(12):1211-7. DOI:10.1007/s00383-012-3214-3
- Andrews CN, Anvari M, Dobranowski J. Laparoscopic Heller's myotomy or botulinum toxin injection for management of esophageal achalasia. Patient choice and treatment outcomes. *Surg Endosc*. 1999;13(8):742-6. DOI:10.1007/s004649901090
- Maher JW. Thoracoscopic esophagomyotomy for achalasia. *Surg Clin North Am*. 2000;80(5):1501-10. DOI:10.1016/S0039-6109(05)70241-3
- Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. Надпочечниковая недостаточность. В кн.: Трошина Е.А. Сборник методических рекомендаций (в помощь практическому врачу). Тверь: Триада, 2017 [Iukina Mlu, Troshina EA, Platonova NM, Bel'tseovich DG. Nadpochechnikovaia nedostatochnost'. In: Troshina EA. Sbornik metodicheskikh rekomendatsii (v pomoshch' prakticheskomu vrachu). Tver': Triada, 2017 (in Russian)].
- Литвицкий П.Ф. Патология эндокринной системы. Этиология и патогенез эндокринопатий: нарушения функций надпочечников. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(5):63-73 [Litvitskiy PF. Pathocrinia. Etiology and pathogenesis: adrenal abnormalities. *Current Pediatrics*. 2011;10(5):63-73 (in Russian)].
- Евсютина Ю.В., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Ахалазия кардии: современные представления об этиологии, патогенезе, клинической картине и диагностике. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;(6):4-12 [Yevsyutina YuV, Storonova OA, Trukhmanov AS, Ivashkin VT. Cardiac achalasia: modern concepts on etiology, pathogenesis, clinical presentation and diagnostics. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;(6):4-12 (in Russian)].
- Sheikh MM, Bittar K. Allgrove Syndrome. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.07.2022