

متلازمة تربل أ (الغروف) عند الأطفال: دراسة سريرية في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق

أسد يوسف الإبراهيم^{*1}

^{*1}أستاذ مساعد في قسم طب الأطفال، كلية الطب البشري، جامعة دمشق. asad.alebrahem72@damascusuniversity.edu.sy

الملخص:

تمثل متلازمة تربل أ (الغروف) شكلاً عائلياً للقصور الكظري وتتميز بوجود لا ارتخائية المري وغياب الدمع إضافةً للقصور الكظري. قد يكون انتشار هذه المتلازمة أعلى من المسجل وذلك لوجود حالات كثيرة غير مشخصة نتيجةً لاختلاف التظاهرات السريرية.

تترافق معظم حالات المتلازمة ذات الوراثة الجسدية المتنحية مع اضطرابات عصبية تنكسية تحدد الانذار المستقبلي. يهدف العلاج إلى إعاضة الوظيفة الكظرية، تدبير حالات اللارترخائية دوائياً أو جراحياً غالباً والتعامل مع الاضطرابات العصبية وذلك من خلال فريق طبي متعدد الاختصاصات.

يهدف هذا البحث لدراسة حالات متلازمة تربل أ المشخصة عند الأطفال من حيث الموجودات السريرية ومدى الترابط مع شدة القصور الكظري وهل هناك تحسن بالنمو أو الفحوص المخبرية بعد تطبيق العلاج الدوائي أو الجراحي ويشكل غياب دراسات سابقة لهذه الحالة في سوريا ركيزةً لضرورة التشخيص الباكر والتدبير في مركز متعدد الاختصاصات. النتيجة: بلغ عدد المشاركين في الدراسة 28 (7 اناث و 21 ذكور)، تواجد الثلاثي المميز للمتلازمة في معظم الحالات وكان العمر الوسطي للتشخيص 6 سنوات. سيطر فشل النمو (44%) ونقص سكر الدم (55%) على التظاهرات المرضية وشوهت الإصابة العصبية في 60% من الحالات. لا يوجد أهمية احصائية بين الأعراض وشدة القصور الكظري بينما كانت مستويات الحامض الكظري أعلى في المجموعات التي خضعت للجراحة، لا يوجد فروقات احصائية بين نظامي المعالجة بالستيروئيدات القشرية السكرية (نظام جرعتين أو نظام 3 جرعات) من حيث التأثيرات على الضبط أو على النمو.

الكلمات المفتاحية: متلازمة تربل أ، قصور كظري، غياب الدمع، لارترخائية المري.

تاريخ القبول: 2024/3/18

تاريخ الإيداع: 2024/2/15

حقوق النشر: جامعة دمشق - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب CC BY-NC-SA

ISSN: 2789-7214 (online)

<http://journal.damascusuniversity.edu.sy>



Triple A (Allgrove syndrome) in Children: Clinical study in Children Hospital in Damascus University.

Asad Yousif Al Ebrahem^{*1}

^{*1} Assistant Professor in Department of Pediatric Medicine, Faculty of Medicine, Damascus University. asad.alebrahim72@damascusuniversity.edu.sy

Abstract:

Triple-A-syndrome (Allgrove) is a familial form of adrenal insufficiency. It is characterized by classical clinical triad: alacrimia, achalasia and adrenal insufficiency.

Its prevalence may be higher than estimated because of missed diagnosis. The most cases of this autosomal recessive syndrome are associated with neurological degenerative features which seem to be major prognostic factor after correction of adrenal function and achalasia. Management and follow-up of Triple-A-Syndrome requires multidisciplinary center.

This research aims to study cases of Triple A syndrome diagnosed in children in terms of clinical findings and relationship to the severity of adrenal insufficiency and whether there is an improvement in growth or laboratory tests after applying pharmacological or surgical treatment. The absence of previous studies of this case in Syria constitutes a basis for the need for early diagnosis and management in a multidisciplinary center.

Results: the number of participants in the study was 28 (7 females and 21 males), the characteristic triad of the syndrome was present in most cases. The main age of patient was 6 years, and growth failure (44%) and hypoglycemia (55%) dominated the clinical manifestations. Neurological manifestations were seen in 60% of patient. There is no statistical significance between the symptoms and the severity of adrenal insufficiency, the level of ACTH was higher in the groups that underwent surgery, there were no statistical differences between the two treatment regimens by glucocorticoids (two or three dose regimens) on control and on growth variables.

Key Words: Triple A, Adrenal Insufficiency, Alacrimia, Achalasia.



Submitted: 15/2/2024

Accepted: 18/3/2024

Copyright: Damascus University Syria.

The authors retain copyright under CC BY-NC-SA

المقدمة:

تعتبر متلازمة تربل أ (TripleA) أو متلازمة الغروف (Allgrove) والتي وصفت لأول مرة عام 1978 من الاضطرابات الغدية العصبية الوراثية الجسدية المتتحة النادرة، ويقدر معدل انتشارها 1/1000000 فرد، يبلغ خطر التكرار المحتمل لحالات الحمل المستقبلية من الوالدين الذين لديهم طفل مصاب بمتلازمة الغروف 25%، تنتج عن طفرة مرضية في مورثة AAAS (achalasia, addisonianism, alacrima syndrome والتي تنتج 546 بروتين من الأحماض الأمينية يسمى ALADIN (Alacrima, Achalasia, Adrenal insufficiency, Neurlogic disorders) الذي يؤدي نقصه لأنيات أكسدة تشرح الطبيعة المترقية لهذا المرض. (1-3)

يكمن الخلل في المعقد العصبي NCP (nuclear pore complex) وتقع المورثة على الصبغي 12 بالقرب من مورثة الكيرتين 2 وهذا يفسر فرط التقرن الراجي الأخصي المشاهد في العديد من المرضى. (4-6)

تم وصف بعض الحالات الناجمة عن طفرة في GMPPA (Guanosine Diphosphate Mannose Pyrophosphorylase) والتي تتميز بغياب الدمع ولا ارتخائية المري مع التأخر العقلي بغياب القصور الكظري. (7، 8)

التظاهرات السريرية:

ليس بالضرورة أن تتواجد المظاهر الثلاثة المميزة للمتلازمة في وقت واحد، يعتبر غياب الدمع التظاهرة الأبر والأكثر ثباتاً ولكن لا يشار له في معظم الحالات وهو موجود من الولادة ويعتبر جزءاً من خلل التنظيم الودي، لا ارتخائية المري هي السبب الأكثر للمراجعة وتشمل الأعراض الارتجاع، عسرة البلع، نقص وزن و/أو فشل نمو وإنتانات تنفسية متكررة. تنتج اللاررخائية عن عدم ارتخاء معصرة المري السفلية وخلل حركية المري. يتم التشخيص بقياس ضغوط المري وقد توجد الأعراض لسنوات قبل التشخيص وعادةً ما تتطور الأعراض أبكر عند مرضى تربل أ مقارنةً مع الأسباب الأخرى للاررخائية كما تكون الفترة بين

الأعراض والتشخيص أعلى، يشاهد القصور الكظري في 85% من الحالات ولكنه ليس خلقياً ويتطور في العقد الأول أو بداية العقد الثاني نادراً ما تتأثر الوظيفة القشرانية المعدنية، يراجع المرضى بقصة نوب إقياء مع وجود فرط التصبغ وتأخر التطور، تشاهد المتلازمة الكاملة في ثلثي المرضى بينما يشاهد عرضان فقط في ثلث المرضى وعرض واحد فقط في 10% فقط من المرضى، يعاني معظم مرضى تربل أ من مظاهر عصبية تنكسية كالمتلازمة الهرمية والاعتلال العصبي المحيطي الحسي والحركي والاضطرابات الذاتية وضمور العصب البصري والرنج وتعتبر الاضطرابات العصبية محددة للإنذار بعد إصلاح اللاررخائية والوظيفة الكظرية.

تشمل الأعراض العصبية: نقص المقوية العضلية، ضعف عضلي، فرط منعكسات، رنج، اضطرابات مشية، عسر التلطف مع كلام أنفي وعلامات خارج هرمية أوباركسونية. تشمل الأعراض الهضمية: لا ارتخائية المري، عسرة بلع، الارتجاع، نقص وزن، أعراض تنفسية مزمنة وإنتانات متكررة.

تشمل الأعراض الغدية: عوز ستيروئيدات قشرية، عوز ستيروئيدات معدنية، تخلخل عظام وقصر قامة يتظاهر خلل الوظيفة الذاتية بهبوط توتر انتصابي، خلل استجابة الحدقات، زيادة أو نقص تعرق، عدم انتظام ضربات القلب، استجابة غير طبيعية وخلل تنظيم الحرارة والضعف الجنسي.

تشمل التظاهرات المشاهدة في الفم والأسنان: فرط تصبغ، لسان مشقق ونخرات سنية، وانتانات فطرية.

تشمل التظاهرات العينية: غياب أو نقص الدمع، ضمور عصب بصري وخلل استجابة الحدقات.

تشمل التظاهرات الجلدية فرط التصبغ وفرط التقرن الراجي الأخصي وتهدل الجلد. (8)

يمكن أيضاً مشاهدة بعض التشوهات كضيق الوجه وصغر الرأس كما قد يشاهد خلل حسي يتظاهر بالصمم العصبي الحسي والتأخر العقلي والعتة. (9)

التدبير: يعالج غياب الدمع بالقطرات العينية للوقاية من جفاف القرنية، لا يوجد اتفاق حول الخط العلاجي الأول في

معايير الاستبعاد: الأطفال الذين لم تستكمل تحاليلهم المخبرية أو الاستقصاءات الأخرى أو انقطعوا عن المراجعة خلال فترة الدراسة.

متغيرات الدراسة: الجنس، العمر، الحاتة الكظرية، كورتيزول المصل، الطول، مشعر كتلة الجسم، عسرة البلع، غياب الدمع، اضطراب عصبي، ظروف التشخيص (نقص السكر وفشل النمو)

طريقة البحث: أجريت دراسة حشدية مستقبلية لجميع المرضى المراجعين عيادتي الغدد والهضمية والأطفال المقبولين في الشعبة العامة المشخص لديهم تربل أ في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق ، صممت استمارة لجمع البيانات وفقاً لمتغيرات البحث المدروسة ووضعت في سجلات المرضى ، شملت على بيانات المريض الشخصية (الاسم ، العمر ، الجنس ، السكن ، شعبة القبول ، مدة القبول في المشفى ، رقم الهاتف) والأعراض السريرية التي راجع بها المريض والفحص السريري بما فيه مناسب النمو واسقاطها على مخططات النمو(اعتمدت مخططات منظمة الصحة العالمية)، الموجودات الشعاعية على صورة الصدر والصورة الظليلية للمري والمعدة ، موجودات التنظير الهضمي، قياس ضغوط المري ، أما بالنسبة للتدبير الطبي سواء الجراحي أو الدوائي بالستيروئيدات مقسمة لجرعتين أو ثلاث جرعات فقد جمعت بياناته من خلال سجلات المرضى

التحليل الإحصائي: تم الوصول الى التحليل الإحصائي المطلوب على مرحلتين مرحلة جمع البيانات من خلال سجلات المرضى وثم تم ادخال البيانات إلى الحاسوب على شكل جدول الكتروني باستخدام برنامج Microsoft Office Excel 2013 في ترتيبها ومعالجتها ثم مرحلة المعالجة حيث استخدم برنامج spss 25 لإجراء التحاليل الإحصائية حسب القوانين الإحصائية المناسبة للعينة منها الإحصاء الوصفي.

- المتغيرات العددية والتكرارات للمتغيرات الاسمية والمتوسط والانحراف المعياري للمتغيرات المستمرة.
- حسبت نسب الأرجحية للمتغيرات وتم من خلالها تحديد

اللاارتخائية ولكن هناك ميل للتداخل الجراحي الباكر رغم تجريب معالجات دوائية متعددة كحاصرات الكلس.(10) يتم علاج القصور الكظري بالتعويض الملائم للستيروئيدات القشرية السكرية 15-30 مغ/م² وفي حالات نادرة الستيروئيدات المعدنية، تتم متابعة الأطفال من فريق متعدد الاختصاصات لمراقبة النمو والتطور.(11)

المواد والطرائق:

عينة الدراسة :

أجريت دراسة حشدية مستقبلية شملت المرضى المشخص لديهم متلازمة تربل أ في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال فترة الدراسة مع متابعة المرضى المشخصين حديثاً وكذلك متابعة الحالات القديمة خلال فترة الدراسة التي امتدت لثلاث سنوات منذ عام 2020 حتى نهاية عام 2023 وبلغ عددهم 28 حالة.

معايير القبول والاستبعاد:

معايير القبول: شملت الدراسة جميع المرضى المراجعين للعيادتين الغدية والهضمية والمرضى المقبولين بالشعبة العامة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق والذين شخّص لهم متلازمة تربل أ بناءً على وجود اثنين من التظاهرات السريرية الثلاثة المميزة، تم تشخيص القصور الكظري بناءً على الأعراض وارتفاع الحاتة الكظرية أكثر من 60Pg./ml تم تشخيص اللاارتخائية بناءً على وجود عسرة البلع وصور المري الظليلية والتنظير الهضمي العلوي ، بينما تم تشخيص غياب الدمع بناءً على الفحص السريري واخبار شيرمر.تم اجراء معظم المعايير المخبرية في مخبر مشفى الأطفال كما أجريت الصور الظليلية في وحدة الأشعة والتصوير الطبي وتم اجراء التنظير الهضمي في وحدة أمراض الهضم. تم تعريف نقص سكر الدم عندما القيمة دون 40 مغ/دل وتم تعريف فشل النمو وقصر القامة باستخدام مخططات النمو لمنظمة الصحة العالمية مع اعتبار الخط -2 انحراف معياري الحد الأدنى للطبيعي.

الجدول (3): توزع الحالات حسب القصة العائلية

النسبة المئوية	التكرار	القصة العائلية
10.7	3	سلبية
53.6	15	إيجابية
35.7	10	لم تحدد
100.0	28	المجموع

شاهد القصور الكظري في معظم الحالات مع ارتفاع هام في الحائثة الكظرية. الجدول 4.

الجدول (4): المتغيرات في الوظيفة الكظرية وعلاقتها بمشعرات النمو عند التشخيص:

الانحراف	المتوسط	المتغيرات
3.91	6.29	العمر
721.33	919.29	ACTH
4.8	3.48	الكورتيزول
21.05	106.64	الطول
6.96	17.45	الوزن
1.85	17.45	BMI

تمت دراسة الترابط بين شدة القصور الكظري وعلاقته مع تواتر الأعراض وعمر المريض والقصة العائلية ودرجة القرابة كما هو موضح في الجدول 5.

خضع 9 أطفال (32%) لجراحة على المري لتدبير اللارتنائية وتمت دراسة الحالات التي خضعت للجراحة من حيث العمر والتأثر بالوظيفة الكظرية ولم تشاهد فروقات ذات قيمة إحصائية كما هو موضح في الجداول 6 و7 والشكل 1.

الجدول (5): العلاقة بين شدة القصور الكظري والأعراض

p-value	Standard Deviation	Mean	Count	الحائثة الكظرية عند التشخيص	
-	979.34	807.5	3	لا يوجد	عسرة بلع
	723.11	929.45	25	يوجد	
-	.	.	1	لا	غياب دمع
	721.33	919.29	27	نعم	
0.3	686.36	736.63	11	لا يوجد	اضطرابات عصبية
	742.48	1010.63	17	يوجد	
0.57	598.1	824.5	12	فشل نمو	ظروف التشخيص
	813.05	987	16	نقص سكر	

دلالتها احصائياً من خلال استخدام اختبار كاي مربع حيث $P < 0.05$ يعني أن هذا العامل ذو دلالة احصائية • تم تحليل النتائج ومناقشتها ومقارنتها مع الدراسات العالمية.

النتائج: بلغ عدد المشاركين في الدراسة 28 (7 إناث و21 ذكور) جميعهم مشخص بمتلازمة تربل أ. كان متوسط العمر عند التشخيص 6 سنوات تم تشخيص معظم الحالات سريرياً بفشل النمو (44% من الحالات) ومخبرياً بنقص سكر الدم (55% من الحالات) وشهدت عسرة البلع لدى 89% من المرضى وغياب الدمع موجود لدى 96% من المرضى، كانت القصة العائلية إيجابية في 88% من الحالات. يوضح الجدول 1 تواتر الأعراض السريرية في مجموعة الدراسة ويوضح الجدول 2 درجة القرابة والجدول 3 تواتر القصة العائلية.

الجدول (1): تواتر الأعراض السريرية

النسبة المئوية	التكرار	الأعراض
10.7	3	لا يوجد
89.3	25	يوجد
100.0	28	المجموع
3.6	1	لا يوجد
96.4	27	يوجد
100.0	28	المجموع
39.3	11	لا يوجد
60.7	17	يوجد
100.0	28	المجموع
57.1	16	لا يوجد
42.9	12	يوجد
100.0	28	المجموع

الجدول (2): توزع العينة حسب القرابة بين الزوجين:

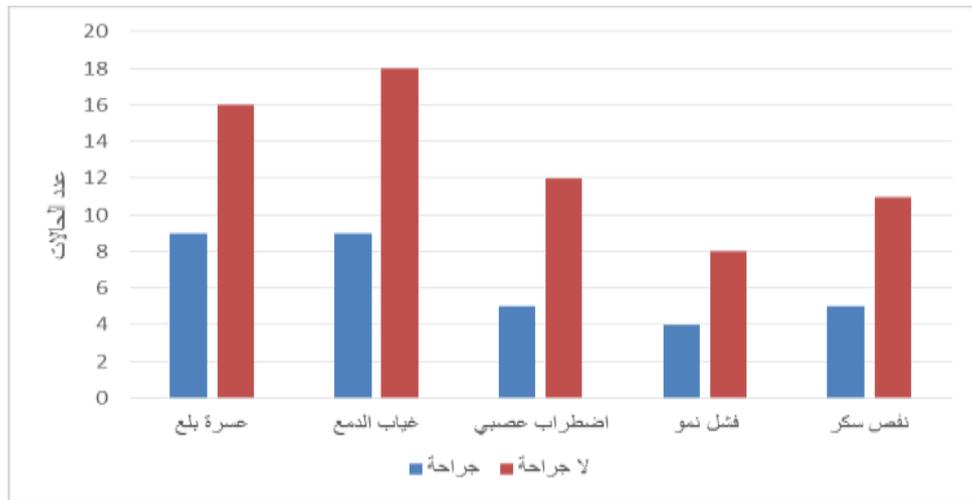
النسبة المئوية	التكرار	القرابة
7.1	2	لا يوجد
57.1	61	يوجد
35.7	10	لم تحدد
100.0	28	المجموع

تمت متابعة الأطفال من حيث مشعرات النمو (الطول والوزن ومشعر كتلة الجسم) بعد الخضوع للجراحة خلال فترات متتالية تراوحت بين 3 الى 6 أشهر ولم تلاحظ فروقات ذات أهمية إحصائية بين المجموعتين كما هو موضح في الجداول 8 و9.

تمت اعاضة الوظيفة الكظرية بالستيروئيدات القشرية السكرية مع اتباع طريقتين للعلاج سواء بجرعتين من الكورتيزون الفموي أو ثلاث جرعات وتمت متابعة المرضى خلال فترة الدراسة ولم توجد فروقات إحصائية هامة بين المجموعتين من حيث العلاج كما هو موضح في الجداول 10 و11.

الجدول (6): مقارنة التظاهرات السريرية وعلاقتها بالخضوع للجراحة

p-value	المجموع		جراحة				المتغيرات	
			لا جراحة		جراحة			
	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد		
0.2	10.7	3	15.8	3	0	0	لا يوجد	عسرة بلع
	89.3	25	84.2	16	100	9	يوجد	
	100	28	100	19	100	9	المجموع	
0.48	3.6	1	5.3	1	0	0	لا	غياب دمع
	96.4	27	94.7	18	100	9	نعم	
	100	28	100	19	100	9	المجموع	
0.7	39.3	11	36.8	7	44.4	4	لا يوجد	اضطرابات عصبي
	60.7	17	63.2	12	55.6	5	يوجد	
	100	28	100	19	100	9	المجموع	
0.61	42.9	12	42.1	8	44.4	4	فشل نمو	ظروف التشخيص
	57.1	16	57.9	11	55.6	5	نقص سكر	
	100	28	100	19	100	9	المجموع	



الشكل (1): تأثير شدة القصور الكظري على الخضوع للجراحة

الجدول (7): توزيع الأعراض حسب الحاجة للجراحة

المتغيرات	جراحة				
	المجموع	لا جراحة		جراحة	
		المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري
عمر المريض عند التشخيص	6.29	3.05	5.82	5.38	7.28
الحالة الكظرية عند التشخيص	919.29	684.23	750.24	684.41	1329.86
كورتيزول عند التشخيص	3.48	5.49	4.07	2.90	2.16
الطول عند التشخيص	106.64	19.15	105.05	25.51	110.00
الوزن عند التشخيص	17.45	5.95	16.97	9.07	18.46
مشعر كتلة الجسم BMI	15.18	1.98	15.14	1.67	15.26

الجدول (8): توزيع حالات الجراحة حسب النظام العلاجي

p-value	المجموع		جراحة				النظام العلاجي
			لا جراحة		جراحة		
	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	
0.73	14	51.9	9	50	5	55.6	نظام الجرعتين
	13	48.1	9	50	4	44.4	نظام ثلاث جرعات
	27	100	18	100	9	100	المجموع



الشكل (2): توزيع الحالات الجراحية حسب النظام العلاجي

الجدول (9): تأثير نظام المعالجة على مشعرات النمو

p-value	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	النظام العلاجي	المتغيرات
0.10	18.02	100.86	14	نظام الجرعتين	الطول في الزيارة الأولى
	22.93	114.08	13	نظام ثلاث جرعات	
0.09	0.73	-2.29	13	نظام الجرعتين	الانحراف المعياري للطول في الزيارة الأولى
	1.31	-1.55	11	نظام ثلاث جرعات	
0.96	24.93	116.75	4	نظام الجرعتين	الطول بعد 6 أشهر
	23.32	116.00	6	نظام ثلاث جرعات	
0.69	1.12	-2.05	4	نظام الجرعتين	الانحراف المعياري بعد 6 أشهر
	0.45	-2.30	5	نظام ثلاث جرعات	
0.17	6.38	15.69	14	نظام الجرعتين	الوزن في الزيارة الأولى
	7.53	19.46	13	نظام ثلاث جرعات	
0.39	0.84	-2.18	13	نظام الجرعتين	الانحراف المعياري للوزن في الزيارة الأولى
	1.01	-1.84	10	نظام ثلاث جرعات	
0.84	9.91	21.08	4	نظام الجرعتين	الوزن بعد 6 أشهر
	8.74	22.31	6	نظام ثلاث جرعات	
0.96	2.02	-1.88	4	نظام الجرعتين	الانحراف المعياري بعد 6 أشهر
	1.14	-1.83	4	نظام ثلاث جرعات	
0.82	1.48	14.95	14	نظام الجرعتين	مشعر كتلة الجسم في الزيارة الأولى
	1.97	15.10	13	نظام ثلاث جرعات	
0.18	1.32	-1.14	14	نظام الجرعتين	الانحراف المعياري لمشعر كتلة الجسم في الزيارة الأولى
	1.43	-1.95	11	نظام ثلاث جرعات	
0.58	1.73	14.90	4	نظام الجرعتين	مشعر كتلة الجسم بعد 6 أشهر
	1.63	15.55	5	نظام ثلاث جرعات	
0.60	1.55	-1.80	4	نظام الجرعتين	الانحراف المعياري لمشعر كتلة الجسم بعد 6 أشهر
	1.55	-1.24	5	نظام ثلاث جرعات	

الجدول (10): تطور مشعرات النمو قبل وبعد الجراحة

المجموع	جراحة				متغيرات النمو	
	لا جراحة		جراحة			
الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	
21.05	106.64	19.15	105.05	25.51	110.00	الطول 1
21.97	114.82	21.87	111.29	23.92	121.00	الطول 2
6.96	17.45	5.95	16.97	9.07	18.46	الوزن 1
8.29	21.56	7.66	20.69	10.34	23.08	الوزن 2
1.08	-1.95	1.16	-1.61	0.65	-2.52	Sdsالطول 1
0.76	-2.19	0.81	-1.84	0.48	-2.63	Sdsالطول 2
0.92	-2.03	0.84	-2.00	1.11	-2.10	Sdsالوزن 1
1.51	-1.85	1.62	-1.46	1.32	-2.50	Sdsالوزن 2
1.85	15.18	1.98	15.14	1.67	15.26	BMI1
1.92	15.64	2.07	15.87	1.90	15.28	BMI2
1.40	-1.50	1.26	-1.33	1.67	-1.79	BMISDS
1.48	-1.49	1.49	-1.48	1.68	-1.50	BMISDS2

الجدول (11): تطور مشعرات النمو بعد الجراحة

المتغيرات	الجراحة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	p-value
HSDS2	جراحة	4	-2.63	0.48	0.11
	لا جراحة	5	-1.84	0.81	
WSDS2	جراحة	3	-2.50	1.32	0.57
	لا جراحة	5	-1.46	1.62	
BMISDS2	جراحة	4	-1.50	1.68	0.98
	لا جراحة	5	-1.48	1.49	

ليس هناك أي فروقات ذات أهمية إحصائية $p\text{-value} = 0.55 > 0.5$ بالنسبة لمتغير العمر بين المجموعات التي ستخضع للجراحة أولاً.

المناقشة:

وكذلك القصور الكظري الذي شوهد في جميع الحالات. بينما كان الاختلاج بسبب نقص سكر الدم عرضاً محضراً في 55% من الحالات مما يشير لوجود حالات من القصور الكظري المعاوز والذي يتظاهر بفشل النمو والتصبغات والتعب.

كانت الحادثة الكظرية مرتفعة لدى كل أفراد الدراسة مع وسطي 919 بيكوغرام /مل وهذا يعكس طول فترة القصور الكظري قبل التشخيص.

شوهدت الاضطرابات العصبية في 61% من الحالات وكان اللافت فيها هبوط القدم وهذا يشير لصعوبة الفصل بين المتلازمتين كونه لا يتم الانتباه للأعراض العصبية في الاستجواب السريري وبالمقارنة مع الدراسة التونسية كانت الاضطرابات العصبية موجودة في ثلثي الحالات. (3)

خضع 9 مرضى (32%) للجراحة وكان متوسط العمر عند التشخيص أعلى 7.28 سنة في الحالات التي خضعت للجراحة مقارنة مع 5.82 سنة للحالات التي لم تخضع للجراحة كما كانت قيم الحادثة الكظرية أعلى في الحالات التي خضعت للجراحة فيما كانت مشعرات النمو من حيث الوزن والطول ومشعر كتلة الجسم متقاربة بين المجموعتين

بلغ عدد المشاركين في الدراسة 28 حالة مع أرجحية لإصابة الذكور 75% من الحالات وهذا ينسجم مع ندرة حدوث المتلازمة وأكبر عدد للمرضى في إحدى الدراسات التونسية بلغ 26 مريضاً. (3).

بلغ العمر الوسطي للتشخيص 6.3 سنة مما يشير لعدم انتباه الأهل والأطباء لهذه المتلازمة وهذا ينسجم مع الدراسة الفرنسية على 14 مريضاً كان وسطي عمر التشخيص 7 سنوات. (1).

شوهد غياب الدمع في 96.4% من الحالات وكان موجوداً منذ الولادة لكن دون أن يتم الانتباه له.

وجدت قرابة بين الزوجين في 57% من الحالات وهي نسبة متوقعة لشيوع زواج الأقارب في

مجتمعاتنا ولم تذكر درجة القرابة في الدراسات العالمية. شوهدت القصة العائلية في 88% من الحالات وهذا طبيعي كون المرض ذي وراثه جسدية متنحية وينسجم مع الدراسة الفرنسية التي كانت 14 مريضاً من 10 عائلات. (11).

كان فشل النمو العرض المحضر في 44% من الحالات وهذا مفسر بوجود اللا ارتخائية التي شوهدت في 89%

الاستنتاجات والخاتمة:

تشكل متلازمة تربل أ (الغروف) حالة مهددة للحياة لوجود القصور الكظري ورغم وجود أحد مكونات المتلازمة الأساسية وهو غياب الدمع منذ الولادة إلا أنه غالباً ما يتم إغفاله ومن هنا ضرورة الانتباه لهذا العرض لاسيما في الحالات العائلية.

يؤدي التشخيص الباكر لتجنب الاختلاطات الناجمة عن نقص سكر الدم وبدء العلاج المعيش بالستيروئيدات ومن هنا يأتي التفكير في هذه المتلازمة النادرة في كل حالات القصور الكظري أو عسرة البلع لاسيما بوجود القصة العائلية.

يجب تدبير المرضى في مركز متعدد الاختصاصات مع اختيار التوقيت المناسب للجراحة والتوسع في الأبحاث الجينية لهذه المتلازمة لاسيما في الحالات العائلية.

قبل الجراحة مع تحسن الانحرافات المعيارية للطول والوزن ومشعر كتلة الجسم بعد 3 الى 6 أشهر من الجراحة دون فارق احصائي هام.

خضع الأطفال لنظامين مختلفين من المعالجة المعيشة بالستيروئيدات القشرية السكرية سواء بجرعتين (ثلاثي الجرعة اليومية صباحاً وثلث الجرعة مساءً) وشكلوا 51.9% من الحالات أو بثلاث جرعات (نصف الجرعة اليومية صباحاً وربع الجرعة ظهراً وربع الجرعة مساءً) وتمت دراسة متغيرات النمو والوظيفة الكظرية بعد العلاج المعيش حيث لوحظ التحسن في كلا النظامين دون فروقات إحصائية تذكر وهنا نركز على نظام الجرعتين الذي يضمن مطاوعة أكبر على العلاج. ولم تدرس الدراسات السابقة تأثير نظام العلاج أو مشعرات النمو بعد الجراحة. (3)

التمويل: هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).

References:

1. Roucher-Boulez F, Brac de la Perriere A, Jacquez A, Chau D, Guignat L, Vial C, et al. Triple-A syndrome: a wide spectrum of adrenal dysfunction. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(3):199-207.
2. Vallet AE, Verschueren A, Petiot P, Vandenberghe N, Nicolino M, Roman S, et al. Neurological features in adult Triple-A (Allgrove) syndrome. *J Neurol.* 2012;259(1):39-46.
3. Kallabi F, Belghuith N, Aloulou H, Kammoun T, Ghorbel S, Hajji M, et al. Clinical and Genetic Characterization of 26 Tunisian Patients with Allgrove Syndrome. *Arch Med Res.* 2016;47(2):105-10.
4. Storr HL, Kind B, Parfitt DA, Chapple JP, Lorenz M, Koehler K, 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.
5. Flokas ME, Tomani M, Agdere L, Brown B. Triple A syndrome (Allgrove syndrome): improving outcomes with a multidisciplinary approach. *Pediatric Health Med Ther.* 2019;10:99-106.
6. Furuzawa-Carballeda J, Torres-Landa S, Valdovinos MA, Coss-Adame E, Martin Del Campo LA, Torres-Villalobos G. New insights into the pathophysiology of achalasia and implications for future treatment. *World J Gastroenterol.* 2016;22(35):7892-907.
7. Benitez EO, Morales JJ, Munoz LA, Hubner CA, Mutchinick OM. A Novel GMPPA Mutation in Two Adult Sisters with Achalasia, Alacrima, Short Stature, Dysmorphism, and Intellectual Disability. *Mol Syndromol.* 2018;9(2):110-4.
8. Prasad R, Kowalczyk JC, Meimaridou E, Storr HL, Metherell LA. Oxidative stress and adrenocortical insufficiency. *J Endocrinol.* 2014;221(3):R63-73.
9. Prasad R, Metherell LA, Clark AJ, Storr HL. Deficiency of ALADIN impairs redox homeostasis in human adrenal cells and inhibits steroidogenesis. *Endocrinology.* 2013;154(9):3209-18.
10. 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;17:703-6.
11. Polat R, Ustyol A, Tuncez E, Guran T. A broad range of symptoms in allgrove syndrome: single center experience in Southeast Anatolia. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(2):185-96.

