

## ПОЛИМОРФИЗМ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ААА-СИНДРОМА (СИНДРОМА ОЛЛГРОВА)

Шуклин Г.О., Шуклина А.А., Каракулова Ю.В., Селянина Н.В.

*ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: rector@psma.ru*

В работе приведены данные исследований, описывающих этиологию, обусловленную мутацией в гене AAAS и синтезом мутантных белков ALADIN, описаны патогенез клинических проявлений, диагностические проблемы и подходы к назначению лечения орфанного наследственного заболевания – синдрома ААА, или синдрома Оллгрова. Для ААА-синдрома характерны аутосомно-рецессивный тип наследования, а также мультисистемное поражение. В статье описаны наиболее распространенные симптомы данного заболевания, являющиеся «классическими», составляющие ядро клинической картины: алакримия, ахалазия кардии и надпочечниковая недостаточность. Отмечено, что, помимо трех основных клинических проявлений, у пациентов часто встречаются и иные симптомы (задержка интеллектуального развития, неврологические расстройства). Также указаны наиболее частые проблемы при проведении дифференциального диагностического поиска и установлении точного диагноза данного тяжелого заболевания. В статье уделено особое внимание одной из наиболее частых и разнообразных групп проявлений синдрома Оллгрова – разнообразным неврологическим нарушениям, которые констатируются у 30% пациентов: вегетативным расстройствам (анизокории, ортостатической гипотензии, нарушению сердечного ритма, дисгидрозу), бульбоспинальной амиотрофии, сенсомоторной полинейропатии. Отмечены возрастные особенности, трудности дифференциальной диагностики. Также в статье показана значимость междисциплинарного подхода к диагностике и лечению данного заболевания.

Ключевые слова: ААА-синдром, синдром Оллгрова, триплет А, вегетативные нарушения, амиотрофия.

## POLYMORPHISM OF NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF AAA SYNDROME (ALLGROVE SYNDROME)

Shuklin G.O., Shuklina A.A., Karakulova Yu.V., Selyanina N.V.

*Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, e-mail: rector@psma.ru*

The data of studies describing the etiology caused by a mutation in the AAAS gene and the synthesis of mutant ALADIN proteins, the pathogenesis of clinical manifestations, diagnostic problems and approaches to prescribing the treatment of an orphan hereditary disease - AAA syndrome or Allgrove's syndrome are presented. The AAA syndrome is characterized by an autosomal recessive mode of inheritance, as well as a multisystem lesion. The article describes the most common symptoms of this disease, which are «classic» and form the basis of the clinical picture: alacrimia, achalasia of the cardia and adrenal insufficiency. It is noted that in addition to the three main clinical manifestations, patients often have other symptoms (intellectual retardation, neurological disorders). Also indicated are the most common problems in conducting a differential diagnostic search and establishing an final diagnosis of this serious disease. The article focuses on one of the most frequent and diverse groups of manifestations of Allgrove's syndrome – a variety of neurological disorders that are diagnosed in 30% of patients: autonomic disorders (anisocoria, orthostatic hypotension, cardiac arrhythmia, dyhidrosis), bulbospinal amyotrophy, sensorimotor polyneuropathy. Age features, difficulties in differential diagnosis are noted. The article also shows the importance of an interdisciplinary approach to the diagnosis and treatment of this disease.

Keywords: AAA syndrome, Allgrove's syndrome, triplet A, vegetative disorders, amyotrophy.

Первый случай синдрома Оллгрова (синдром трех А, AAAS, ААА-синдром, Allgrove syndrome) был описан английским специалистом – педиатром, эндокринологом J. Allgrove в 1978 г. Согласно современным литературным источникам, синдром трех А – это редкое полисистемное наследственное заболевание, наиболее значимыми клиническими проявлениями которого являются хроническая надпочечниковая недостаточность, алакримия

и ахалазия кардии (Alacrimia, Achalasia, Adrenal insufficiency) [1]. Наряду с указанными симптомами данное заболевание часто ассоциировано с различными неврологическими нарушениями. Наиболее частые расстройства неврологического спектра при ААА-синдроме – это вегетативная дисфункция и нейродегенеративные нарушения, задержка в интеллектуальном развитии, амиотрофия [2, 3]. В случае выявления таких дополнительных клинических проявлений рассматривают синдром 4А и даже 5А. Стоит также отметить, что в ряде наблюдений отмечается обратная тенденция к отсутствию тех или иных клинических манифестаций, когда проявляются только два симптома. В таком случае предполагают синдром 2А [2, 3]. Для ААА-синдрома характерны аутосомно-рецессивный тип наследования, а также мультисистемное поражение [4]. Распространенность данной патологии составляет <1:1 000 000; согласно современной статистике, на сегодняшний день описано менее 100 случаев с первого упоминания в литературных источниках. В настоящее время ААА-синдром входит в группу так называемых орфанных заболеваний и остается не до конца изученным [3].

Научное подтверждение гипотезы о наследственной природе заболевания было сделано только в 2000–2001 гг., когда впервые две независимые группы ученых описали ген AAAS, мутации в котором являются причиной данного синдрома [5, 6]. Согласно данным исследований, проведенных ранее, синдром трех А является сложной диагностической задачей, поскольку большинство врачей-клиницистов недостаточно информированы о данном заболевании. Частой проблемой служит игнорирование ранних проявлений заболевания, таких как алакримия (отсутствие слез), нарушения глотания, вегетативные расстройства. В большинстве случаев больные обращаются к специалистам уже на поздних стадиях заболевания, что приводит к ухудшению течения патологического процесса и инвалидизации таких пациентов, а также к развитию угрожающих жизни состояний. Большинство пациентов с данной проблемой обращаются на прием к различным специалистам, чаще всего это неврологи, терапевты, окулисты, педиатры, эндокринологи, гастроэнтерологи, генетики. В отечественной научной литературе приведены отдельные единичные случаи описания синдрома трех А, а также отсутствует дополнительная информация по клиническим проявлениям данной патологии. Наиболее важным звеном диагностики и лечения синдрома Оллгрова является мультидисциплинарный подход. В связи со значительными диагностическими трудностями, с которыми сталкиваются врачи при ведении пациентов с синдромом трех А, необходимо повышать информированность о данной патологии врачей различных специальностей.

**Этиология и патогенетические механизмы клинических проявлений ААА-синдрома.** Главной этиологической причиной развития ААА-синдрома выступает мутация в гене AAAS. Указанный данный ген расположен на длинном плече хромосомы 12 (12q13.13)

вблизи кластера генов кератина типа II. В состав гена входят 16 экзонов, которые отвечают за кодирование 547 аминокислот белка ALADIN (alacrimia, achalasia, adrenal insufficiency, neurologic disorder), известного также как адракалин. Данный белок входит в семейство белков с WD-повторами (триптофан-аспарагиновая кислота) и является компонентом комплекса ядерных пор [5, 6]. Наибольшая распространенность экспрессии данного гена отмечена в надпочечниках, гастроинтестинальном тракте и мозге, однако стоит указать, что в целом он экспрессируется во многих тканях организма. Все вышеуказанные механизмы объясняют мультисистемность поражения и крайне разнообразный спектр клинических проявлений [7].

Существует предположение, что синтез мутантных белков ALADIN приводит к нарушению нуклеоцитоплазматической циркуляции мультимолекулярных комплексов, что, в свою очередь, делает клетки восприимчивыми к окислительному стрессу, соответственно, развивается селективная дегенерация тканей в пораженных системах. Однако в настоящее время продолжается активное изучение истинных механизмов синдрома трех А, сохраняются дискуссии по ряду патофизиологических процессов у пациентов с данным заболеванием [3, 8]. Часть ранее проведенных исследований доказали, что при развитии мутаций, приводящих к усечению N- или C-концов, а также значительная часть неусеченных мутаций, преимущественно в области WD-повторов, приводят к формированию мислокализации белка ALADIN. Наряду с этим ряд исследователей предполагает нарушение взаимодействия между другими ассоциированными белками и мутантным белком [9]. Также в части источников продемонстрировано вероятное взаимодействие регулятора клеточного цикла PGRMC2 (мембранный компонент рецептора прогестерона 2) с ALADIN, кроме того, предполагается определенное участие мутантного белка в процессе клеточного деления посредством пространственной регуляции серин/треонин-протеинкиназы 6 [10, 11].

В основе наиболее частых симптомов синдрома Олгрова лежат различные патологические механизмы. Так, причиной алакрии предположительно является нарушение вегетативной иннервации слезных желез. При более углубленном морфологическом изучении отмечается выраженная гипоплазия, вплоть до атрофии слезных желез [12]. При выявлении причин развития ахалазии кардии у пациентов с синдромом Олгрова авторы ряда исследований [13] выяснили, что у пациентов с данной патологией отмечается значительное снижение числа (вплоть до полного отсутствия) нейронов ауэрбахова (межмышечного) нервного сплетения пищевода, что, вероятнее всего, и приводит к проявлениям данного заболевания. В настоящее время продолжается активное изучение патофизиологических механизмов, лежащих в основе различных клинических проявлений синдрома Олгрова. Однако для получения более детальной информации необходимо расширенное число

клинических и фундаментальных исследований. Отсутствие четко систематизированной базы клинических случаев данной патологии, к сожалению, затрудняет научные поиски.

**Основные клинические проявления ААА-синдрома.** Как было отмечено ранее, ААА-синдром ассоциирован с крайне широким спектром клинических проявлений, что способствует ошибочной диагностике. Своеобразным ядром клинической картины синдрома Оллгрова являются алакрия, ахалазия кардии и надпочечниковая недостаточность. Однако некоторые исследования демонстрируют значительно более разнообразную клиническую симптоматику, не ограничивающуюся традиционной триадой, способную проявляться в разном возрасте [14]. В основе алакрии (в ряде случаев гиполакрии), являющейся наиболее частым диагностическим признаком синдрома Оллгрова, лежит гипоплазия/атрофия слёзных желез. В значительном количестве случаев данное состояние остается не замеченным врачами-педиатрами, однако у некоторых пациентов наблюдается выраженная кератопатия, вплоть до изъязвления роговицы. У большинства пациентов диагноз алакрии устанавливают на основании прицельного обследования и расспроса [4, 13]. Для оценки слёзоотделения и уточнения диагноза используется проба Ширмера, при которой согнутый конец полоски фильтровальной бумаги закладывается за нижнее веко и через 5 минут производится измерение смоченного участка. В норме его длина не менее 15 мм (у пожилых 10 мм), смачивание менее чем на 5 мм – признак патологии [4]. Алакрия, диагностированная в раннем возрасте, позволяет заподозрить патологию, незамедлительно начать терапию и улучшить прогноз.

Вторым по частоте встречаемости симптомом является ахалазия кардии. Результаты исследований демонстрируют, что данное состояние отмечается у большинства пациентов (75–93% обследованных) [3, 4, 15]. Ахалазия кардии – это нарушение моторики пищевода, при котором сфинктер кардии при глотании расслабляется не полностью, и перистальтика пищевода отсутствует, что ведет к функциональной обструкции его дистального отдела. Наиболее частыми клиническими проявлениями ахалазии кардии являются дисфагия, рвота, снижение массы тела и трудности в ее наборе, а также хронический кашель, что в особо тяжелых случаях приводит к риску развития аспирационного поражения дыхательных путей [3, 15]. Как было отмечено выше, морфологической основой ахалазии кардии при гистологическом исследовании выступает выраженное снижение числа нейронов межмышечного сплетения пищевода, вплоть до полного отсутствия. Ахалазия кардии является одним из ранних проявлений синдрома ААА, часто служит поводом для обращения к врачу и у подавляющего большинства пациентов выявляется в молодом и раннем возрасте – от младенческого и раннего детского возраста до 15–16 лет [3, 4, 15]. Следует отметить, что

ахалазия кардии является одним из наиболее тяжелых проявлений ААА-синдрома и в большинстве случаев приводит к выраженному снижению качества жизни пациента.

Надпочечниковая недостаточность служит третьим облигатным клиническим проявлением ААА-синдрома, однако в отличие от алакрии и ахалазии кардии данное состояние развивается на более поздних этапах жизни, в большинстве случаев в первом десятилетии жизни, подростковом возрасте или даже у взрослых [16]. Стоит отметить, что хроническая надпочечниковая недостаточность в той или иной степени наблюдается у всех пациентов с триплетом А. Авторы ряда исследований доказали, что в основе надпочечниковой недостаточности у пациентов с данной патологией лежит развитие резистентности рецепторов к адренокортикотропному гормону (АКТГ). Наряду с этим необходимо отметить, что в 85–90% случаев отмечается глюкокортикоидная недостаточность, и лишь 10–15% случаев приходится на минералокортикоидную недостаточность [4]. Доказано, что частая неукротимая рвота с потерей массы тела, характерные для пациентов с синдромом ААА, в большинстве наблюдений связаны с ахалазией кардии и не являются признаками минералокортикоидной недостаточности [4, 15]. Данный факт необходимо учитывать при подходе к выбору заместительной терапии, поскольку одной из распространенных ошибок при коррекции клинических проявлений надпочечниковой недостаточности в таких случаях является необоснованное назначение минералокортикоидов. С целью исключения неточности в дифференциальной диагностике всем пациентам с проявлениями надпочечниковой недостаточности необходимо исследование уровня калия, натрия и активности ренина плазмы крови. В таком случае дифференциальный диагноз основан на нормальных показателях электролитов крови и нормальной активности ренина плазмы [4]. Как уже указывалось ранее, в подавляющем большинстве случаев хроническая надпочечниковая недостаточность развивается постепенно, на фоне наличия иных проявлений болезни, но бывает и первым признаком, причем может манифестировать тяжелой гипогликемией и шоком [4, 15]. Однако у части пациентов, в том числе пожилого возраста, хроническая надпочечниковая недостаточность иногда протекает латентно [4]. Исходя из последних данных и рекомендаций всем больным с синдромом Олгрова, особенно детям, показан регулярный контроль функции надпочечников для назначения своевременной заместительной терапии и профилактики угрожающих жизни состояний [4, 15].

**Неврологические проявления ААА-синдрома.** Неврологические проявления синдрома Олгрова крайне разнообразны и занимают четвертое место по распространенности, встречаются у 30% пациентов с данной патологией [4]. Вегетативные неврологические нарушения центрального или периферического типа являются наиболее разнообразными фенотипически [3]. В значительной доле клинических наблюдений неврологические

нарушения развиваются на поздних стадиях патологии и выступают в качестве основного клинического проявления у взрослых пациентов с синдромом Оллгрова [17, 18, 19]. Наиболее распространенными вегетативными расстройствами среди данной категории пациентов являются анизокория, отсутствие или вялость зрачковых реакций, ортостатическая гипотония с обмороками, нарушение сердечного ритма, гипогидроз, гипосаливация (в части наблюдений осложняющаяся потерей зубов) [4]. Кроме того, вегетативные расстройства приводят к развитию дисгидроза, а также к формированию нарушений в сфере пищеварения, кровообращения и мочевыделения, нарушениям половой сферы [3, 20]. Также в значительной части описанных случаев у пациентов с синдромом Оллгрова отмечаются другие выраженные неврологические расстройства: синдром бульбоспинальной амиотрофии, мотосенсорная полинейропатия, нижний спастический парепарез, мозжечковая атаксия, часто развивается деформация стоп по типу стопы Фридрейха [4]. Кроме того, в некоторых литературных источниках приведены случаи развития атрофии зрительных нервов, микроцефалии, задержки психоречевого развития, сложности в обучении (преимущественно описанные в рамках легкой умственной отсталости), паркинсонизм [4]. Нарушения ходьбы у пациентов с данной патологией, вероятнее всего, обусловлены проявлениями пирамидного синдрома и/или периферической невропатией, причем последняя позволяет объяснить еще и сенсорные расстройства. Нарушения глотания, нёбно-глоточная недостаточность, амиотрофия или парез языка, дисфункция круговой мышцы рта, а также орофарингеальная дисфагия у данной категории пациентов являются проявлениями бульбарного синдрома и поражения лицевого нерва [17, 20, 21]. Наряду с этим среди неврологических проявлений у пациентов с триплетом А констатировались деменция, бульбоспинальная амиотрофия, дистония и хорей [22, 23, 24]. Наиболее часто неврологические нарушения отмечаются у пациентов в подростковом возрасте, особенно это касается вегетативных расстройств [23, 24]. Также единичные исследования продемонстрировали клиническое течение синдрома Оллгрова с неврологическими нарушениями, представленными в виде судорожного синдрома, однако такие проявления достаточно редки [25].

Именно за счет такого разнообразия неврологических проявлений пациенты с синдромом Оллгрова часто попадают на прием к неврологам; в свою очередь, специалисты часто диагностируют наследственные неврологические заболевания (наследственные амиотрофии). Таким образом, у больных, страдающих ААА-синдромом, ошибочно выявляют иную патологию, что приводит к потере времени и назначению неэффективного лечения. В настоящее время одними из наименее изученных нарушений являются неврологические расстройства, проявляющиеся в детском возрасте. Стоит отметить, что их раннее выявление и лечение могут существенно улучшить прогноз пациента и результаты лечения [26, 27, 28].

Врачам-неврологам следует соблюдать настороженность при обнаружении разнообразных неврологических проявлений, не соответствующих определенным клинико-диагностическим критериям, а в случаях выявления таких симптомов рекомендовано направление пациента на генетическое обследование.

**Заключение.** В настоящее время сохраняется недостаточная информированность клиницистов о данном заболевании, особенно при позднем дебюте и разнообразной клинической симптоматике. Врачам различных специальностей следует помнить, что при диагностике и терапии синдрома Оллгрова особенно важен междисциплинарный подход. Данное заболевание имеет крайне разнообразные проявления, что делает необходимым пристальный анализ всего симптомокомплекса, имеющегося у пациента, что позволит своевременно заподозрить орфанное заболевание. Ошибочная диагностика нередко способна привести к развитию тяжелых, угрожающих жизни состояний, а также к более быстрой инвалидизации пациента. У большинства пациентов с синдромом трех А отмечаются постепенная прогрессия заболевания, нарастание тяжести клинических проявлений, увеличение потребности в глюкокортикостероидах, что демонстрирует важность динамического наблюдения таких пациентов.

### Список литературы

1. Allgrove J., Clayden G., Grant D. et al. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet* 1978. no. 1. P. 1284–1286.
2. Gazarian M., Cowell C.T., Bonney M., Grigor W.G. The “4a” syndrome: adrenocortical insufficiency associated with achalasia, alacrimia, autonomic and other neurological abnormalities. *Eur J Pediatr*. 1995. vol. 154. no. 1. P. 18–23. DOI: 10.1007/bf01972967.
3. Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Решетников И.Б., Бровкина С.С. Синдром Оллгрова: как заподозрить проблему? Опыт эндокринолога // Проблемы Эндокринологии. 2020. № 1. С. 64-69. DOI: 10.14341/probl10296.
4. Tozliyan E.V., Sukhorukov V.S., Zakharova E.Yu., Kharabadze M.N. Clinical polymorphism of Allgrove (triple-A) syndrome in children: Possibilities for early diagnosis and approaches to therapy. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2016. vol. 61. no. 1. P. 56-63. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-1-56-63.
5. Handschug K., Sperling S., Yoon S.J., et al. Triple A syndrome is caused by mutations in AAAS, a new WD-repeat protein gene. *Human Molecular Genetics*. 2001. vol. 10. no. 3. P. 283–290. DOI: 10.1093/hmg/10.3.283.

6. Tullio-Pelet A., Salomon R., Hadj-Rabia S., et al. Mutant WD-repeat protein in triple-A syndrome. *Nature Genetics*. 2000. vol. 26. no. 3. P. 332–335. DOI: 10.1038/81642.
7. Тозлиян Е.В., Сухоруков В.С., Захарова Е.Ю. Клиническая, гормональная и молекулярно-генетическая характеристика двух случаев синдрома Олгрова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015. № 4. С. 192–193.
8. Hirano M., Furiya Y., Asai H., et al. ALADINI482S causes selective failure of nuclear protein import and hypersensitivity to oxidative stress in triple A syndrome. *PNAS*. 2006. vol. 103. no. 7. P. 2298–2303. DOI: 10.1073/pnas.0505598103.
9. Cronshaw J.M., Matunis M.J. The nuclear pore complex protein ALADIN is mislocalized in triple A syndrome. *PNAS*. 2003. vol. 100. no. 10. P. 5823–5827. DOI: 10.1073/pnas.1031047100.
10. Jühlen R., Landgraf D., Huebner A., Koehler K. Identification of a novel putative interaction partner of the nucleoporin ALADIN. *Biology Open*. 2016. vol. 5. no. 11. P. 1697–1705. DOI: 10.1242/bio.021162.
11. Carvalhal S., Ribeiro S.A., Arocena M., et al. The nucleoporin ALADIN regulates Aurora A localization to ensure robust mitotic spindle formation. *Mol Biol Cell*. 2015. vol. 26. no. 19. P. 3424–3438. DOI: 10.1091/mbc.E15-02-0113.
12. Aragona P., Rania L., Roszkowska A.M., et al. 4A syndrome: ocular surface investigation in an Italian young patient. *BMC Ophthalmol*. 2014. no. 14. P. 155. DOI: 10.1186/1471-2415-14-155.
13. Brooks B.P., 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. vol. 68. no. 3. P. 215–221. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2005.00482.x.
14. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Карева М.А. Синдром Олгрова (синдром “трех А”) // *Медицинская генетика*. 2012. № 10. С. 36–42.
15. 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. vol. 6. no. 8. P. 901–913. DOI: 10.1530/EC-17-0255.
16. Thomas J., Subramanyam S., Vijayaraghavan S., Bhaskar E.. Late onset adrenal insufficiency and achalasia in Allgrove syndrome. *BMJ Case Rep*. 2015. bcr2014208900. DOI: 10.1136/bcr-2014-208900.
17. Sanyal D., Bhattacharjee S. A case of late-onset Allgrove syndrome presenting with predominant autonomic dysfunction. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013. vol. 16. no. 2. P. 266–268. DOI: 10.4103/0972-2327.112494.
18. Houlden H., Smith S., De Carvalho M., et al. Clinical and genetic characterization of families with triple A (Allgrove) syndrome. *Brain*. 2002. vol. 125. no. 12. P. 2681–2690. DOI: 10.1093/brain/awf270.



19. 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. vol. 171. no. 10. P. 1453–1459. DOI: 10.1007/s00431-012-1745-1.
20. Tibussek D., Ghosh S., Huebner A., et al. «Crying without tears» as an early diagnostic signpost of triple A (Allgrove) syndrome: two case reports. *BMC Pediatr.* 2018. vol. 18. no. 1. P. 6. DOI: 10.1186/s12887-017-0973-y.
21. 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. vol. 16. no. 12. P. 1499–1506. DOI: 10.1038/ejhg.2008.132.
22. Bouliari A., Lu X., Persky R.W., et al. Triple a syndrome: two siblings with a novel mutation in the AAAS gene. *Hormones.* 2019. vol. 18. no. 1. P. 109. DOI: 10.1007/s42000-018-0089-2.
23. Sheikh M.M., Bittar K. Allgrove Syndrome. 2021 Aug 14. In: StatPearls. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560701/> (дата обращения 19.04.2022).
24. Soares M.C., Lins O.G., Lima de Carvalho J.R., de Sá C.C., Van der Linden V., Covaleski A.P.P.M. Allgrove syndrome with amyotrophy. *Pract Neurol.* 2021 Dec 30;practneurol-2021-003192. [Электронный ресурс] URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34969826/> (дата обращения 18.04.2022).
25. Alakeel A., Raynaud C., Rossi M., Reix P., Jullien D., Souillet A.L. Syndrome d'Allgrove. *Ann Dermatol Venereol.* 2015. vol. 142. no. 2. P. 121-124.
26. Jayant S.S., Gupta R., Agrawal K., Das L., Dutta P., Bhansali A. Triple A (Allgrove) syndrome due to AAAS gene mutation with a rare association of amyotrophy. *Hormones (Athens).* 2021. vol. 20. no. 1. P. 197-205. DOI: 10.1007/s42000-020-00217-7.
27. Marcos de Freitas M.R.G., Orsini M., Araújo A.P.Q.C., João Abraão L .Jr., Barbosa G.M., França M.C., Correia L., Bastos V.H., Trajano E., da Sant'Anna M. Jr. Allgrove syndrome and motor neuron disease. *Neurol Int.* 2018. vol. 10. no. 2. P. 7436. DOI: 10.4081/ni.2018.7436.
28. Flokas M.E., Tomani M., Agdere L., Brown B. Triple A syndrome (Allgrove syndrome): improving outcomes with a multidisciplinary approach. *Pediatric Health Med Ther.* 2019. vol. 29. no. 10. P. 99-106. DOI: 10.2147/PHMT.S173081.