

Arthrogryposis–renalis diszfunkció–cholestasis szindróma

Mikó Ágnes dr.¹ ■ Lóth Szendile dr.¹ ■ Müller Judit dr.² ■ Lotz Bence dr.³
Rossitto Patrizio dr.³ ■ Szabolcs Andrea dr.³ ■ Benyó Gábor dr.⁴
Jávorszky Eszter dr.¹ ■ Tory Kálmán dr.¹ ■ Dezsőfi Antal dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

³Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkorháza, Budapest

⁴Tábitha Gyermekhospice Ház, Törökbálint

Az arthrogryposis–renalis diszfunkció–cholestasis (ARC) szindróma igen rossz prognózisú autoszomális recesszív kórkép. A három vezető tünethez társulhat központi idegrendszeri érintettség, siketség, cardiovascularis anomália (pitvari és kamrai sövényhiány), thrombocytafunkció-zavar, rekurrens szepszisek, ichthyosis, valamint súlyfejlődésben való elmaradás. A háromnapos újszülöttet neuromuscularis betegség gyanúja miatt vettük át a szülészeti intézményből. Fizikális vizsgálat során pes equinovarus és hypotrophiás küllemet tapasztaltunk. Kéthetes korában súlyos tubulopathia, valamint cholestasis igazolódott normális gamma-glutamil-transzferáz-szint mellett. A perifériás vérkenet vizsgálata során abnormális morfológiájú thrombocyták ábrázolódtak. Súlygyarapodást komplex felépített enterális és parenterális táplálás segítségével sem sikerült elérni. Három hónapos korára a gyermek súlya 15%-kal a születési súlya alatt volt. A kórkép szövődeményeként ismétlődő bakteriális véráramfertőzés súlyosbította az állapotát. Az újszülött klinikai képe az ARC-szindrómának felelt meg. A kóroki gének szekvenálása során a *VPS33B*-génben homozigóta c.498+1G>T variáns igazolódott, mely igazolja a betegség fennállását. Orv Hetil. 2022; 163(2): 74–78.

Kulcsszavak: arthrogryposis, tubulopathia, cholestasis, autoszomális recesszív

Arthrogryposis–renal dysfunction–cholestasis syndrome

Arthrogryposis–renal dysfunction–cholestasis (ARC) syndrome is an autosomal recessive multisystem disorder that typically presents with arthrogryposis, renal tubular leak and neonatal cholestatic jaundice. It can be accompanied by nervous system abnormalities, deafness, structural cardiac defects, abnormal platelet morphology, recurrent sepsis, ichthyosis and failure to thrive. The three-day-old neonate was admitted for a suspected neuromuscular disorder. On examination, clubfoot, jaundice and hypotonia were found. Laboratory evaluation revealed tubulopathy and cholestasis with normal gamma-glutamyl transferase level. Peripheral blood smear evaluation revealed abnormally giant platelets. Despite the combined enteral and parenteral nutrition, the infant experienced severe failure to thrive. The phenotype of the presented neonate is consistent with ARC syndrome. Sequencing of the causal genes revealed a homozygous consensus splice site *VPS33B* mutation (c.498+1G>T), confirming the clinical diagnosis.

Keywords: arthrogryposis, tubulopathy, cholestasis, autosomal recessive

Mikó Á, Lóth Sz, Müller J, Lotz B, Rossitto P, Szabolcs A, Benyó G, Jávorszky E, Tory K, Dezsőfi A. [Arthrogryposis–renal dysfunction–cholestasis syndrome]. Orv Hetil. 2022; 163(2): 74–78.

(Beérkezett: 2021. május 13.; elfogadva: 2021. június 9.)

Rövidítések

ALP = (alkaline phosphatase) alkalikus foszfatáz; ARC = (arthrogryposis–renal dysfunction–cholestasis) arthrogryposis–renalis diszfunkció–cholestasis; ESBP = (extended-spectrum

beta-lactamase) kiterjesztett spektrumú béta-laktamáz; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; MR = mágneses rezonancia

Az arthrogryposis–renalis diszfunkció–cholestasis (ARC-) szindróma ritka, igen rossz prognózisú, több szervet érintő, autoszomális recesszív módon öröklődő betegség.

A rendellenességet két gén (*VPS33B*, *VIPAR*) mutációi okozzák. A *VPS33B* a 15-ös kromoszóma hosszú karján, a *VIPAR* a 14-es kromoszóma hosszú karján helyezkedik el [1].

Az esetek 75%-ában a *VPS33B*-gén mutációi állnak az ARC-szindróma hátterében. A *VPS33B* egy olyan szabályzó fehérjét kódol, mely részt vesz az intracelluláris vesiculák transzportjának szabályozásában és azoknak a SNARE-fehérjéken keresztül megvalósuló, sejtmembránnal történő fúziójában. Az esetek negyedében a *VIPAR*-gén mutációi okozzák a betegséget. A *VIPAR* által kódolt *VIPAR*-fehérje a *VPS33B*-fehérje interakciós partnere. Mindkét fehérje a sejtek apicobasolateralis irányultságának létrejöttében és fenntartásában játszik szerepet, melynek zavarát ARC-szindrómás betegekben már leírták [2].

Vese- és májszövetből készült biopsziás minták immunfestésekor számos apicalis membránfehérje kóros lokalizációját észlelték a sejten belül, ami magyarázhatja a felszívódás és a renalis reabszorpció zavarát ezen betegekben [3].

A klasszikus klinikai triász társulhat még ichthyosissal, a központi idegrendszer fejlődési rendellenességeivel, thrombocytaanomáliával [4], patológiás törésekkel és súlyos gyarapodási képtelenséggel is (1. táblázat).

A diagnózis a klinikai képen és a májbiopsziával nyert szövettani leleten alapul, amit a genetikai vizsgálat eredménye támaszt alá.

A betegségnek nem ismert oki terápiája, az esetek döntő részében már csecsemőkorban letális a súlyos infekció, hypovolaemia, vérzés következtében [5].

Esetismertetés

A 72 órás újszülöttet tachypnoe, táplálási nehezítettség, exsiccosis, spasticus felső végtagi tartás alapján felmerülő neuromuscularis betegség gyanúja miatt vettük át a szülészeti intézményből. Az arcdysmorihiát nem mutató,

1. táblázat | Az ARC-szindróma klinikai jellemzői

Beosztás	Klinikai jellemzők
Klasszikus forma	Arthrogryposis Renalis tubularis diszfunkció Újszülöttkori cholestasis
Társuló tünetek	Ichthyosis Thrombocytaanomália Corpus callosum agenesia Cardiovascularis fejlődési rendellenesség Siketség Rekurrens szepszis Hypothyreosis Renalis diabetes insipidus

ARC = arthrogryposis–renalis diszfunkció–cholestasis

sorvadt, exszikkált újszülöttnél felvételtkor kétoldali dongalábat (1. ábra), valamint a bal femur proximalis részén tapintható szolid terimét észleltünk, a bal láb mozgatására fájdalmat jelzett.

Az újszülött I/1. gondozott, gestatiós diabétesszel és oligohydramnióval szövődött terhességből, a 41 + 5. héten, tiszta magzatvízből császármetszéssel született 2960 grammal, 9/10-es Apgar-statusban, 32 éves édesanyától. A praenatalis ultrahangvizsgálaton a 41. héten észlelt oligohydramnion kivételével kórjelzőt nem írtak le.

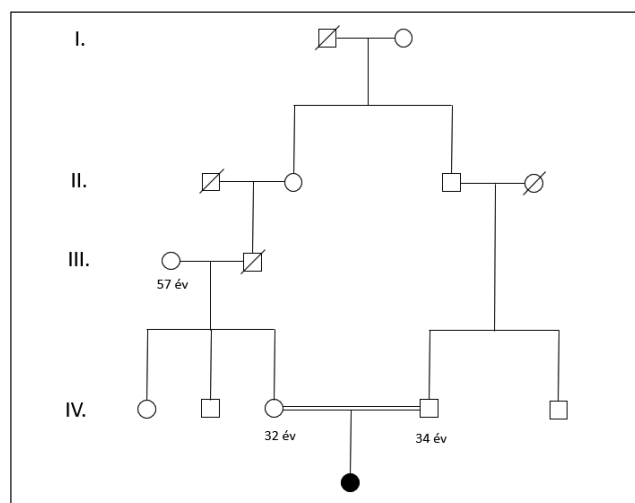
A családi anamnéziséből kiemelendő a szülők közötti ismert vérrokonság. A beteg anyai nagymamája az édesapa elsőfokú unokatestvére (2. ábra).

A kivizsgálás során a hasi ultrahangvizsgálaton kifejezett hepatomegalia, a koponya-ultrahangvizsgálaton jobb oldalon kis subependymalis vérzés volt látható, a csípő-ultrahangvizsgálaton mindkét oldalon Graf II/C típusú csípő ábrázolódt.

A fejlődésneurológus arthrogryposist, caudalis regressziót, generalizált izomhypotoniát véleményezett.



1. ábra | A felvételtkor észlelt kétoldali hypoplasias dongaláb



2. ábra | Családfa: a beteg anyai nagymamája az édesapa elsőfokú unokatestvére

Az ortopédiai vizsgálat során készült röntgenfelvételen derült fény a bal oldali femur proximalis törésére, melyet egy másik, gyermektraumatológiai intézményben két hétig 'overhead' extenzióval kezeltek. Az ezen idő alatt végzett laboratóriumi vizsgálatok direkt hyperbilirubinaemiát (összbilirubin 152, direkt bilirubin 85 $\mu\text{mol/l}$), normális gamma-glutamil-transzferáz (GGT)-, glutamát-oxálacetát-aminotranszferáz (GOT)-, glutamát-piruvát-aminotranszferáz (GPT)-, valamint emelkedett alkalikusfoszfatáz (ALP)-szintet (1038 U/l) mutatnak. A cholestasis miatt urzodezoxikólsav adását és zsírban oldódó vitaminok pótlását kezdték.

A hólyagkatéter segítségével gyűjtött vizelet vizsgálata tubulopathiára (Fanconi-szindróma) jellemző képet igazolt hypercalciuriával, phosphaturiával, glucosuriával, proteinuriával és káliumvesztéssel. A kalciumürítés csökkentése érdekében Hypothiazid került beállításra.

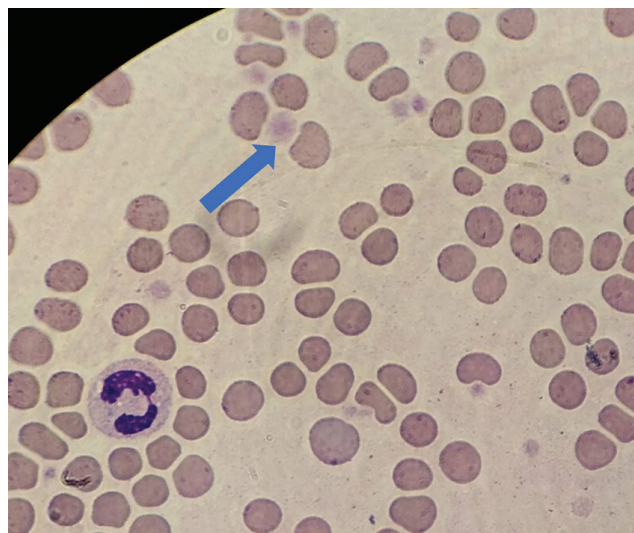
Az arthrogryposis, cholestasis és tubulopathia ritka társulása felvetette az ARC-szindróma gyanúját, melynek igazolására genetikai vizsgálatot indítottunk. A vizsgálat során a cholestasisért felelős 47 gén szekvenálása történt, mely eredményeként egy homozigóta variáns igazolódott az ismert ARC-szindrómáért felelős *VPS33B* (MIM *608552) génben.

A konszenzus donor hasítási helyet érintő variáns (c.498+1G>T) egyértelműen kóroki. Ennek megfelelően nem található meg a kontrollpopulációban (Genome Aggregation Database).

A csecsemő ápolása során a folyamatos polyuria mellett fokozódó exsiccitációt láttunk, így a felépített enterális táplálása mellett folyamatos parenterális folyadékpótlás vált szükségessé, az emelkedő nátriumszint miatt csökkenő nátriumtartalmú infúziós oldatokkal. A szindróma ismert részjelenségeként a beteg alig gyarapodott, az enterális táplálást nehezen tűrte. Gyakori bukások, hányások miatt csak kis adagokat tolerált, így átmenetileg folyamatos szondatáplálásra tértünk át. Gyarapodása parenterális kiegészítéssel, megfelelő kalORIZÁLÁS mellett sem volt biztosítható.

A tubulopathia következtében idővel kialakuló hypokalaemia, hypophosphataemia és metabolikus acidosis miatt folyamatos ionpótlásra szorult, az acidosis miatt folyamatosan tachypnoés volt. A kontroll hasi ultrahangvizsgálat diffúz nephropathiának megfelelő képet igazolt nephrocalcinosisnak megfelelő képpel. Cholestasisa kifejezett volt: bőre verdin icterusos, széklete acholiás/hypocholiás, vizelete sötétbarna volt.

Az irodalomban leírtaknak megfelelően a gyermek fertőzésekre fokozott hajlamot mutatott. A csecsemőnek egyre súlyosabb infekciói zajlottak: először multirezisztens kórokozó (ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae*) által okozott húgyúti fertőzése, majd szájpenésze alakult ki, amelyet bakteriális véráramfertőzés követett, röviddel később pedig gombaszepszise indult. Az adekvát kombinált antibiotikumterápia ellenére a jobb agyféltekében agytályog alakult ki.



3. ábra

A perifériás kenetben látható thrombocyták szürkék, mivel granulomok nem tartalmazznak. Az óriás thrombocytá mérete megközelíti a vörösvértest méretét (kék nyíl)

Az ARC-szindrómára jellemző thrombocytafunkciózavar a csecsemőnél nem okozott vérzéses szövődmenyt. Perifériás kenetből a pathognomicus thrombocytá morfológiai eltéréseket ki lehetett mutatni: a vérlemezkék szürkés színűek (grey platelet syndrome), kórosan nagy méretűek és változó mértékben granuláltak voltak (3. ábra). A funkciózavart az adhézióért felelős alfa-granulomok hiánya okozza, amit az elektronmikroszkópos vizsgálat is alátámasztott.

Az irodalom alapján ismert központi idegrendszeri strukturális eltérés (corpus callosum agenesia/hypoplasia) az újszülöttnél koponya-ultrahangvizsgálattal nem volt kimutatható. A generalizált izomhypotonia javulást nem mutatott, kezdetben a gyermek figyelme felkelthető volt. Terápiás konzekvencia hiányában altatásos koponya-MR-vizsgálatot nem tartottunk indokoltnak. A kardiológiai, szemészeti vizsgálat eltérést nem igazolt.

A beteg állapota az egy hónapos ápolási időnk alatt a sorozatos infekciók miatt egyre gyengébb lett, a folyamatos parenterális folyadékpótlás miatt idővel a perifériás vénás kapcsolat biztosítása nehéz volt. A betegség rossz prognózisát a szülőkkel megbeszélve, a további invazív beavatkozásoktól megkímélendő a gyermeket kilenches korban palliatív ellátásba adtuk át. A Tábita Gyermekhospice Házban a parenterális folyadékpótlás és az antibakteriális terápia elhagyása után, a tubulopathia miatti orális pótlásokkal egyensúlyi helyzet alakult ki. A komplex szülői oktatás és részletes ellátásszervezés után, először átmeneti adaptációra, majd további folyamatos otthonápolási lehetőség mellett a gyermeket otthonába bocsátották.

A csecsemő kontrollvizsgálata rendszeresen klinikánkon történik. A három hónaposan klinikánkon végzett állapotfelmérő vizsgálatok során az ismert agytályog jelentős növekedést mutatott. Neurológiai göctünet az



4. ábra | Az öt hónapos kontrollvizsgálaton készült dokumentáció: a törzsön ichthyosiform elváltozások



5. ábra | A három hónapos status felmérésekor készült dokumentáció: súlyosan hypotroph icterusos küllem

agytályog progressziója mellett sem jelentkezett. A beteg állapota egy stagnáló súly melletti egyensúlyi helyzet (4. ábra). A kórházból való távozás óta eltelt 4 hónap alatt infekció nem jelentkezett. A máj szintetikus kapacitása megtartott volt, a cholestasis mérséklődött. Öt hónaposan a csecsemő súlya a születési súlya alatt van, 2470 gramm, *per os* kis adagokkal etethető. Törzsén, végtagjaiban ichthyosiform elváltozások jelentek meg (5. ábra). Mozgásfejlődése elmaradt, generalizált hypotóniája perisztál.

Megbeszélés

Az ARC-szindróma rendkívül ritka, autoszomális recesz-szíven öröklődő betegség, prevalenciája nem ismert. Előfordulásának becslése nehéz, mivel a változatos klinikai kép, illetve a betegek korai elhalálása miatt valószínűleg több esetben nem születik diagnózis. Az eddig publikált közleményekben szereplő betegek száma kevesebb mint 100. A vérrokonságból adódóan az esetismertetések döntő része Szaúd-Arábia, illetve Pakisztán területéről származik, de több esetet publikáltak Törökországból, Észak-Afrikából, Olaszországból, Portugáliából és Ázsiából is [5]. Az érintett betegek többsége homozigóta variánst hordoz, ami tükrözi a szülői vérrokonság meghatározó szerepét a betegség kialakulásában. Az elmúlt években nyilvánvalóvá vált, hogy a betegség megjelenése a szervi érintettség függvényében változatos.

Az ARC-szindrómában az *arthrogryposis* patogenezisére elsősorban az elülső motoros idegsejtek degenerációja jellemző. Súlyossága a terhesség során, a placenta-elégtelenség következtében kialakuló oligohydramnion

mértékére vezethető vissza. Számos formában megnyilvánulhat, beleértve az izomsorvadást, a csípőízületek diszlokációját, az alsó és felső végtagi ízületek kontraktúráját [6, 7].

A *renalis tubularis diszfunkció* proximalis tubulopathia (Fanconi-szindróma) formájában jelentkezik olyan következményekkel, mint a renalis tubularis acidosis, polyuria, glucosuria, proteinuria és phosphaturia [8]. Az interkurrens fertőzések a renalis tubularis acidosis mértékét súlyosbítják. A képkötő vizsgálatok, illetve a biopszia eredménye nephrocalcinosisra vagy dysplasiás vesére utal [2].

A harmadik fő tünet a *neonatalis cholestasis*, mely jellemzően alacsony GGT-, normális vagy mérsékelten emelkedett GOT-, GPT-szintekkel jár együtt [9]. Az alacsony-GGT-cholestasis az ARC-szindróma differenciáldiagnosztikai jellemzője. Az irodalomban leírtak alapján az ARC-szindrómás betegek májbiopsziás mintáiban hypoplasiás epeutakat, az epeutak hiányát, a hepatocyták óriássejtes transzformációját, lipofuscinlerakódást és portalis fibrosist tapasztaltak [10].

Az irodalomban bemutatott betegek nagy részénél az alvadási zavar (thrombocytadiszfunkció) miatt a máj- és vesebiopszia halálos vérzéses szövődeményekkel járt [11]. Tekintettel ennek kockázatára, máj- és vesebiopszia nem történt.

A szindróma első jele az oligohydramnion lehet. Az irodalomban a legtöbb (62) esetet leíró tanulmányban a betegek 16%-ában (10/62) jelen volt [7]. Ezt a jelenséget, illetve az intrauterin növekedésbeli visszamaradottság kialakulását a placenta elégtelenségére vezetik vissza [12].

Eddigi ismereteink alapján az ARC-szindrómának oki terápiája nem létezik. Az életminőség javítása érdekében szupportív kezelés alkalmazható.

Az ARC-szindróma prognózisa rossz, az irodalomban publikált betegek döntő része nem éri meg az egyéves kort [7]. A halál közvetlen okaként a súlyos szepszist, hypovolaemiát, belső vérzést említik [11]. Amennyiben a szülők beleegyeznek, a kóroki mutáció ismeretében végzett praenatalis genetikai vizsgálat segítségével az újabb beteg utód születése megelőzhető.

Az esetbemutatásunkban szereplő újszülött klinikai képe a három szervi érintettség alapján az ARC-szindrómának felelt meg. A diagnózist segítette a thrombocytavizsgálat során észlelt, igen specifikus morfológiai eltérés, illetve a szülők közötti vérrokonság. A szindróma ismert részjelenségeként a gyermek öt hónapos korára a törzsén és a végtagjain ichthyosiform elváltozások jelentkeztek. A diagnosztikai lehetőségek a szövődeményekre való tekintettel korlátozottak voltak. Koponya-MR-vizsgálat, valamint májbiopszia a terápiás konzekvencia hiányában nem történt. A kóroki gének genetikai vizsgálata a csecsemő öt hónapos korára igazolta az ARC-szindrómát.

Az általunk talált mutációt az irodalomban nem írták le. Azonos hasítási helyet érintő mutációt (c.498+1G>A)

egy érintett gyereknél korábban már heterozigóta formában leírtak [7]. A másik allélon lévő mutációt nem tudták azonosítani az alkalmazott módszerekkel. Az említett esetenél újszülöttkorban észleltek súlyos renalis tubularis acidosist és cholestasist. Az ARC-szindrómára jellemző társuló tünetek közül siketség, hypoplasiás corpus callosum volt jelen. A csecsemő halálához 20 hónaposan súlyos táplálási nehezítettség, illetve tüdővérzés vezetett [7].

Következtetés

Bár a betegség ritkán fordul elő, arthrogryposis, tubulopathia és cholestasis társulása esetén gondolni kell rá. Megfelelő szomatopszichoszociális előkészítés, gondos ellátásszervezés és házi gyermekorvossal való szoros kooperáció mellett az ezen fatális betegségben szenvedő gyermekek otthonukban is elláthatók lehetnek [13].

Anyagi támogatás: A szerzők a kézirat elkészítéséért anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: M. Á.: A közlemény megírása. L. Sz.: A beteg szakmai gondozása. M. J.: A thrombocytavizsgálata. L. B., R. P., Sz. A.: Szakirodalom-kutatás. B. G.: A beteg palliatív ellátása. T. K.: A beteg genetikai vizsgálata, szakvélemény adása. J. E.: A beteg és a szülők mintájának Sanger-szekvenálással való validálása. D. A.: Kézirat áttekintése, szakmai véleményezése.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Heilig R, Eckenberg R, Petit JL, et al. The DNA sequence and analysis of human chromosome 14. *Nature* 2003; 421: 601–607.
- [2] Gissen P, Johnson CA, Morgan NV, et al. Mutations in VPS33B, encoding a regulator of SNARE-dependent membrane fusion,

cause arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome. *Nat Genet.* 2004; 36: 400–404.

- [3] Rosales A, Mhibik M, Gissen P, et al. Severe renal Fanconi and management strategies in arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis syndrome: a case report. *BMC Nephrol.* 2018; 19: 144.
- [4] Kim SM, Chang HK, Song JW, et al. Agranular platelets as a cardinal feature of ARC syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010; 32: 253–258.
- [5] Zhou Y, Zhang J. Arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome: from molecular genetics to clinical features. *Ital J Pediatr.* 2014; 40: 77.
- [6] Taha D, Khider A, Cullinane AR, et al. A novel VPS33B mutation in an ARC syndrome patient presenting with osteopenia and fractures at birth. *Am J Med Genet A.* 2007; 143A: 2835–2837.
- [7] Gissen P, Tee L, Johnson CA, et al. Clinical and molecular genetic features of ARC syndrome. *Hum Genet.* 2006; 120: 396–409.
- [8] Deal JE, Barratt TM, Dillon MJ. Fanconi syndrome, ichthyosis, dysmorphism, jaundice and diarrhoea – a new syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1990; 4: 308–313.
- [9] Bull LN, Mahmoodi V, Baker AJ, et al. VPS33B mutation with ichthyosis, cholestasis, and renal dysfunction but without arthrogryposis: incomplete ARC syndrome phenotype. *J Pediatr.* 2006; 148: 269–271.
- [10] Abu-Sa da O, Barbar M, Al-Harbi N, et al. Arthrogryposis, renal tubular acidosis and cholestasis (ARC) syndrome: two new cases and review. *Clin Dysmorphol.* 2005; 14: 191–196.
- [11] Eastham KM, McKiernan PJ, Milford DV, et al. ARC syndrome: an expanding range of phenotypes. *Arch Dis Child.* 2001; 85: 415–420.
- [12] Sanseverino MT, de Souza CF, Gissen P, et al. Increased nuchal translucency in arthrogryposis, renal dysfunction and cholestasis (ARC) syndrome and discovery of a Portuguese specific mutation in the VPS33B gene. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28: 233–234.
- [13] Hoell JI, Warfsmann J, Distelmaier F, et al. Challenges of palliative care in children with inborn metabolic diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13: 112.

(Dezsőfi Antal dr.,
Budapest, Bókay J. u. 53–54., 1083
e-mail: dezsofi.antal@med.semmelweis-univ.hu)

„*Multorum calamitate vir moritur bonus.*”
(Sokak szenvedésébe belehal a derék.)