

ARC sindrom – klinični primer

Rok Orel*, Jakob Zapušek, Gregor Nosan, Marjeta Sedmak, Tanja Kersnik Levart

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko

Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2013; suplement 2: 180–182

POVZETEK

Kratice ARC označuje trojico kliničnih znakov, ki so značilni za sindrom: Artrogripoza, Renalna tubulna acidoza s Fanconijevim sindromom in holestaza (ang. Cholestasis). Gre za autosomno recisivno bolezen, pri kateri se pojavi mutacija VPS33B gena (15q26), ki kodira regulacijo zlivanja membran celic preko SNARE proteinov. V klinični sliki so pogosto pridruženi še huda distrofija, ihtioza, nagnjenost h krvavitvam zaradi motene agregacije trombocitov zaradi odsotnosti alfa granul, v 10 % so pridružene tudi malformacije srca. Prisotna so lahko tudi telesna stigmata z nizko položenimi ušesi, prominentnim čelom in velikimi palci. Prognoza bolezni je slaba, praviloma otroci umrejo do drugega leta starosti. Glavna razloga smrti so septična stanja in krvavitve ob diagnostičnih posegih, zato se bioptična diagnostika pri otrocih s sumom na ARC sindrom odsvetuje, nadomestiti jo mora genetska analiza. Predstavljen je klinični primer dečka, ki je bil voden na Pediatrični kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana z dokazanim ARC sindromom.

ABSTRACT

ARC acronym is used to describe initial letters of clinical signs that are present in patients with this condition. These are Arthrogyposis, Renal tubular acidosis along with Fanconi syndrome and Cholestasis. It is an autosomal recessive disorder due to mutation of VPS33B gene (15q26), that encodes proper membrane fusion by SNARE proteins. This condition is often associated with severe dystrophy, ichthyosis, tendency for bleeding due to dysfunctional platelet aggregation on account of absent alpha granules, in 10 % of cases cardiac abnormalities may be present. Corporal stigmata may also be present, often as low seated ears, prominent forehead and large thumbs. Prognosis is lethal, death occurs till second year of age. Major causes of death are sepsis and bleedings during invasive diagnostic procedures, this is why genetic analysis should replace organ biopsy as a first line diagnostic test for ARC syndrome. A case report article of a boy with ARC syndrome, who was treated in Children's hospital of University medical centre Ljubljana, is presented below.

Prof. dr. Rok Orel, dr. med.,

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana
Bohoričeva 20, 1525 Ljubljana

PRIKAZ PRIMERA

V porodnišnici Postojna se je novembra 2011 rodil deček, H.A., plod prve nosečnosti, rojen po normalni poti. Porodna teža 3490, porodna dolžina 50 cm, obseg glave 36 cm, Apgar 9/10/10. V družinski anamnezi ni bilo odstopanj, tako oče kot mati sta bila oba zdrava, doma iz Bosne in Hercegovine, brez konsangvinitete.

Težave so se pri dečku pričele tretji dan po porodu, kazale so se kot nenapredovanje na telesni teži, potreboval je infuzijo, pojavila se je konjugirana hiperbilirubinemija, policitemija ter metabolna acidoza s pH 7.28 in presežkom baze -12. Presejalni testi so bili normalni, UZ kolkov D-IIa in L-Ia.

Decembra 2011 je bil deček v starosti 7 dni premeščen na neonatalni oddelek Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Ob sprejemu je bil deček hipoton, izražene je imel znake distrofije, prisoten je bil ikterus, obojestransko se je izrazil calcaneovalgus in displazija desnega kolka. V laboratorijskih izvidih je bila v ospredju hiperkloremična metabolna acidoza in proteinurija. V smislu izključevanja metabolopatij so bili vsi izvidi (laktat, piruvat, NH₃, galaktoza, alfa 1 antitripsin, aminokisliline v serumu, organske kisline v serumu in urinu, iontoforeza) v mejah normale. Morebitne okužbe s hepatotropnimi patogeni so bile izključene. Opravljen je bil UZ glave, kjer je bil ob prvem pregledu postavljen sum na krvavitev v horoidni pletež stranskih ventriklov, kontrolni UZ izvid je bil v mejah normale. Zaradi tubularne okvare ledvic je že na neonatalnem oddelku prejemal redno terapijo z NaHCO₃.

Poslan je bil vzorec krvi v Birmingham za genetsko analizo – potrjena VP33B mutacija.

Deček je bil nato voden multidisciplinarno s strani konziliarnih subspecialistov. Težave so po enem mesecu postale vse izrazitejše. S strani gastroenterološke obravnave je bila v ospredju vse izrazitejša distrofija. Deček je bil sprva hranjen z Aptamil ADC (Allergy digestive care) formulo. Pogosto je hrano zavračal, nemalokrat tudi bruhal. Zato je imel vstavljeno nazogastrično sondo, po kateri je bil dohranjevan z MCT (srednjeveržnimi trigliceridnimi) olji in dodatkom glukoznega polimera in 2 % rižka. Kljub nazogastrični sondi se težave z nenapredovanjem teže še vedno niso izboljšale. Zato je bil dečku uveden CVK za parenteralno hranjenje. Na parente-

ralni prehrani ob vzporedni enteralni prehrani preko nazogastrične sonde je deček začel pridobivati na teži. Blato na kri je bilo negativno, analiza blata na prebavljivost pa je pokazala malabsorbcijo maščob in proteinov. UZ trebuha je bil v mejah normale. Opravi tudi scintigrafijo jeter (HIDA), ki pokaže intrahepatalno holestazo. Izključen je bil sindrom Allagile. Hepatalna biopsija je bila glede na genetsko potrjeno diagnozo kontraindicirana. Uvedena je bila terapija z ursodeoksiholno kislino.

S strani nefrološke obravnave je bila v ospredju tubularna okvara ledvic s Fanconijevim sindromom, redno je prejemal terapijo z NaHCO₃.

S strani hematološke obravnave je bilo najti v krvi sive trombocite z odsotnimi alfa granulami. Ob tem je bila koagulacija normalna.

S strani ortopedske obravnave je deček sprva nosil mavčne longete, nato opornice po Otto Borlinu. S strani kardiološke obravnave ni bilo posebnosti, UZ srca je bil v mejah normale.

Tudi s strani imunološke obravnave ni bilo najti posebnosti.

Meseca januarja 2012 je bil za dečka opravljen timski konzilij, kjer so bili glede na dečkovo klinično stanje in potrjeno diagnozo sprejeti naslednji sklepi:

1. Pri dečku so invazivne diagnostične preiskave kontraindicirane.
2. Operacija po Kasaiu ni smiselna, ker so ekstrahepatalni vodi prehodni.
3. Ponovno se dečku uvede popolna enteralna prehrana preko nazogastrične sonde.
4. Sprejet sklep o odstopu od reanimacijskih postopkov v soglasju s starši.

Deček je bil nato v bolnišnični obravnavi še do meseca marca 2012, v tem času je prebolel tri sepse, iz hemo-kultur je dvakrat porasla E. coli in enkrat S. aureus. V mesecu marcu je bil nato na željo staršev odpuščen v domačo oskrbo na terapiji z ursodeoksiholno kislino, NaHCO₃ in enteralnim hranjenjem preko nazogastrične sonde z Aptamil ADC (Allergy digestive care) formulo z dodatki.

Maja 2012 je bil deček zadnjič hospitaliziran, kjer mu je bila uvedena paliativna terapija s tramadolom in morfijem. Umrl je v starosti 7 mesecev.

KLINIČNI PRIMER

- H.A., deček, 1. nosečnost, PT 3490g, PD 50, OG 36, Apgar 9/10/10
- **Družinska anamneza:** bp, ni konsangvinitete, starši iz Bosne in Hercegovine
- **Porodnišnica:** slabo napredovanje telesne teže, ihtioza, konjugirana hiperbilirubinemija, policitemija, metaboľna acidoza

ARC SINDROM

Artrogripoza

Renalna tubulna acidoza (Fanconijev sindrom)

Cholestaza z normalnim gGT

- pogosto pridruženo: huda distrofija, ihtioza, nagnjenost h krvavitvam zaradi motene agregacije trombocitov z odsotnostjo alfa granul, v 10% pridružene malformacije srca
- lahko so prisotna telesna stigmata z nizko položenimi ušesi, prominentnim čelom in velikimi palci
- autosomno recisivna bolezen, mutacija VPS33B gena (15q26), ki kodira regulacijo zlivanja membran celic preko SNARE proteinov
- glavna razloga smrtnosti: septična stanja ter krvavitve ob diagnostičnih posegih
- prognoza: smrt do drugega leta življenja

Neonatalni oddelek Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana:

- **Klinična slika:** distrofija, hipotonija, ikterus, bilateralni calcaneovalgus, displazija D kolka
- **Izvidi:** hiperkloremična metaboľna acidoza, proteinurija. Metaboľni screening, iontoforeza in alfa 1 antitripsin v mejah normale. Sindrom Allagile izključen. Okužbe s hepatotropnimi patogeni izključene
- **HIDA:** intrahepatalna holestaza
- **Hepatalna biopsija:** kontraindicirana
- **DGN:** ARC sindrom
- **Gastroenterološka obravnava:** Sprva hranjenje z Aptamil ADC (Allergy digestive care) formulo, nato vstavitev nazogastrične sonde in dodatek MCT (srednjeveržnih trigliceridnih) olj, glukoznega polimera in 2% rižka. Zaradi hude distrofije še parenteralna prehrana. TH: ursodeoksiholna kislina
- **Nefrološka obravnava:** tubularna okvara ledvic s Fanconijevim sindromom. TH: NaHCO3
- **Hematološka obravnava:** Sivi trombociti brez alfa granul, normalna koagulacija
- **Ortopedska obravnava:** Mavčne longete, opornice po Otto Borlinu
- **Kardiološka obravnava:** Ultrazvok srca v mejah normale
- **Imunološka obravnava:** Brez odstopanj od normale
- **Birmingham:** Genetska analiza: Mutiran gen VP33B

Potek bolezni:

- 3 x sepsa - 2x E.coli in 1x Staph. Aureus
- Smrt po šestih mesecih od postavitve diagnoze

CASE REPORT

- H.A., boy, 1. pregnancy, BW 3490g, BL 50, HC 36, Apgar score 9/10/10
- Familial history: normal, no consanguinity, parents from Bosnia and Herzegovina
- Nursery: failure to thrive, ichthyosis, hyperbilirubinemia, polycythemia, metabolic acidosis

ARC SYNDROME

Arthrogryposis

Renal tubular acidosis (Fanconi syndrome)

Cholestasis with normal gGT

- often associated with: severe dystrophy, ichthyosis, tendency for bleeding due to dysfunctional platelet aggregation on account of absent alpha granules, in 10% of cases cardiac abnormalities are present
- corporal stigmata may be present, often as low seated ears, prominent forehead and large thumbs
- autosomal recessive disorder, mutation of VPS33B gene (15q26), that encodes proper membrane fusion by SNARE proteins
- major causes of death: septic states and bleedings during invasive diagnostic procedures
- prognosis: death till second year of age

Department of neonatology, Children's hospital, University medical centre Ljubljana:

- **Clinical manifestations:** dystrophy, hypotonia, icterus, bilateral calcaneovalgus, displastic right hip joint
- **Blood tests:** hyperchloremic metabolic acidosis, proteinuria. Metaboľnic screening, iontophoresis and alpha 1 antitripsine showed no pathoľogical deviations. Allagile syndrome was excluded. Hepatopatohropic pathogens were excluded
- **HIDA:** intrahepatal cholestasis
- **Hepatal biopsy:** contraindicated
- **DGN:** ARC syndrome
- **Gastroenterological management:** firstly fed with Aptamil ADC (Allergy digestive care) formula, followed by insertion of nasogastric probe and addition of MCT (mid - chain triglyceride) oils, glucose polimere and 2% rice jelly to the diet, followed by parenteral feeding due to severe dystrophy. TH: ursodeoxycholic acid
- **Nephrological management:** tubular kidney disfunction with Fanconi syndrome. TH: NaHCO3
- **Hematological management:** grey platelets without alpha granules, normal coagulation tests
- **Orthopedic management:** leg plasters, Otto Borlin splints
- **Cardiological management:** cardiac sonography normal
- **Imunological management:** no disorders found
- **Birmingham:** genetic analysis: VP33B gene mutation

Disease outcome:

- 3 x sepsis - 2x E.coli and 1x Staph. Aureus
- Death after six months from diagnosis date