

# Arc Sendromlu Yenidoğan Olgusu

## A Newborn Case of Arc Syndrome

<sup>1</sup>Özlem Kalaycık Şengül, <sup>2</sup>Didem Kalaycı Atmaca, <sup>3</sup>Rumeysa Yasemin Çiçek, <sup>4</sup>Sümeysa Doğan, <sup>5</sup>Erdal Eren, <sup>1</sup>Günsel Kutluk

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Çocuk  
Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme  
Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul,  
Türkiye

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji  
Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim  
Dalı, İstanbul, Türkiye

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Ortopedi Bilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye

### Özet

Artrogripozis, renal disfonksiyon ve kolestaz (ARC) sendromu artrogripozis, renal tübüler disfonksiyon ve düşük veya normal gama glutamil transferaz aktivitesine sahip neonatal kolestaz ile karakterize nadir görülen otozomal resesif multisistemik bir hastalıktır. Mortalitesi yüksek olan bu hastalığın tanısı VPS33B ve VIPAR sekanslama analizleri ile konmaktadır. Yoğun tedaviye rağmen hastaların çoğu sıvı kaybı, beslenme problemi, kanama ve tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle yaşamın ilk yılında kaybedilir. Yenidoğan döneminde kolestaz ile başvuran olgularda, klinisyenin ayırıcı tanıda bu sendromu akılda bulundurması, ailenin tekrar çocuk sahibi olması durumunda genetik danışmanlık alabilmesi açısından önem arz etmektedir. Bu yazıda, yenidoğan döneminde kolestaz ile başvuran ARC sendromu tanı bir olgu sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Artrogripozis renal disfonksiyon ve kolestaz sendromu; yenidoğan; malnütrisyon

### Abstract

Arthrogryposis, renal dysfunction and cholestasis syndrome is a rarely seen autosomal recessive multisystemic disease, which is characterized by arthrogryposis, renal tubular dysfunction and neonatal cholestasis with low gamma-glutamyl transferase activity. It has a high mortality rate and is diagnosed by VPS33B and VIPAR sequence analysis. Most of the patients die in the first year of life due to dehydration, malnutrition, hemorrhage and recurrent infections. Regarding the differential diagnosis of newborn cholestasis, clinicians should keep this disorder in mind in order to facilitate a genetic counseling before the following conception. In this case, a patient with newborn cholestasis who is diagnosed with ARC syndrome is being discussed.

**Keywords:** Arthrogryposis renal dysfunction and cholestasis syndrome; newborn; malnutrition

#### Correspondence:

Özlem KALAYCIK ŞENGÜL,  
Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Çocuk  
Gastroenteroloji,  
Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye  
e-mail: kalaycikozyahoo.com

Received 06.10.2020

Accepted 16.11.2020

Online published 18.11.2020

Cite this article as:  
Kalaycık Şengül O, Kalaycı Atmaca D, Cicek RY, Doğan S, Eren E, Kutluk G, A Newborn Case of Arc Syndrome,  
Osmangazi Journal of Medicine, 2021 43(5) 541-546 Doi: 10.20515/otd.804874

## 1. Giriş

Artrogripozis, renal disfonksiyon ve kolestaz (ARC) sendromu, otozomal resesif geçişli multisistemik tutulumlu nadir görülen bir hastalıktır. Konjenital eklem kontraktürleri, renal tübüler asidoz ve neonatal kolestatik sarılık, bu sendromun klasik kliniğini oluşturmaktadır. İktiyoz (~%50), trombosit anomalisi (~% 25), korpus kallozum agenezisi (>% 20), konjenital kardiyovasküler anormallikler (~% 10), nefrojenik diabetes insipidus, hipotiroidizm, tekrarlayan sepsis, sağırılık ve ciddi gelişme gerilikleri sendroma eşlik edebilir. Mortalitesi yüksek olan bu hastalığa, VPS33B veya VIPAR genlerindeki homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar neden olur<sup>2</sup>. Hastalığın tanısı, ailenin tekrar çocuk sahibi olması durumunda, genetik danışmanlık alabilmesi açısından önem arz etmektedir. Bu yazıda, yenidoğan döneminde kolestaz ile başvuran ARC sendromu tanılı bir olgu sunulmaktadır.

## 2. Olgu Bildirisi

Hasta yakınından yazılı onam formu alınmıştır.

Otuz dört günlük erkek bebek sarılık nedeniyle hastanemize başvurdu. Öyküsünden bir haftalıkken dış merkez yenidoğan yoğun bakım servisinde sendromik görünüm ve sarılık nedeniyle yatırıldığı ve kolestaz saptanması üzerine hastanemize sevk edildiği öğrenildi. 37. gestasyonel haftada 2500 gram doğan bebek, sağlıklı, akrabalık hikayesi olmayan Suriyeli bir ailenin ilk çocuğuydu. Soy geçmiş sorgulandığında ailede bilinen bir hastalık ve bebeklik döneminde ölüm öyküsünün olmadığı öğrenildi. Fizik muayenede; vital bulguları stabil olan hastada

dismorfik özellikler [düşük kulak, gaga ağzılı burun, migrognati, kifoza, üst ekstremitelerde fleksiyon kontraktürü, bilateral bileklerde radial deviasyon, mediale doğru üst üste binmiş ve ulnar deviye parmaklar, bilateral alt ekstremitelerde abduksiyon ve ekstensiyon kısıtlılığı, ekinovarus ve yumru ayak deformitesi], ikter, kuru cilt, kaşeksi, kalpte üfürüm, hepatomegali (kot altı 2 cm), inguinal herni (sağda) saptandı (Resim 1). Vücut ağırlığı: 2300 gram (<3 p), boy: 48 cm (3 p) ve baş çevresi: 32 cm (<3 p) ölçüldü. Laboratuvar incelemelerinde, hemoglobin 9 gr/dl, lökosit sayısı 26550 /mm<sup>3</sup> ve trombosit sayısı 645000 /mm<sup>3</sup> idi. Periferik yaymasında atipik hücre saptanmadı ve trombosit morfolojisi normal görüldü. Biyokimyasal incelemelerinde: Alanin aminotransferaz (ALT) 48 (normal: 0-56 IU/L); aspartat aminotransferaz (AST) 56 (normal: 0-84 IU/L); alkalin fosfataz (ALP) 828 (normal: 122-469 IU/L); gama-glutamil transferaz (GGT) 35 (normal: 0-61 IU/L); total bilirubin: 15,2 (normal: 0-1,2 mg/dl); direkt bilirubin 13,2 mg/dl; total protein 5,4 (normal: 4,4-7,6 gr/dl); albümin 3,5 (normal: 3,8-5,4 gr/dl); kan üre azotu (BUN) 12,62 (normal: 8-24 mg/dl); kreatin 0,34 (normal: 0,17-0,42 mg/dl) idi. Böbrek fonksiyon testleri normal olan hastanın hipernatremi (Sodyum:148 mmol/L) ve hiperkloremisi (Klor:122 mmol/L) mevcuttu. Venöz kan gazında normal anyon açıklı metabolik asidozu ve tam idrar analizinde glukozüri, generalize aminoasidüri, tübüler proteinüri, fosfatüri saptandı ve bu bulgular Fanconi Sendromu ile uyumlu bulundu. Ultrasonografide her iki böbrek boyutları normal olmakla birlikte parankim ekojenitesi grade 1 artmış görüldü.



**Resim 1.** Artrogripozis, renal disfonksiyon ve kolestaz (ARC) sendromu olan 34 günlük erkek bebek. Dismorfik özellikler: migrognati, kifoz, üst ekstremitelerde fleksiyon kontraktürü, bilateral alt ekstremitelerde abduksiyon ve ekstensiyon kısıtlılığı, ekinovarus.

Tiroid fonksiyon testlerinde tiroid stimulan hormon (TSH) 12  $\mu$ IU/ml (normal: 0,27-4,2  $\mu$ IU/ml), serbest tiroksin (sT4) 0,78 (normal: 0,93-1,7 ng/dl) sonuçlandı ve hipotiroidi nedeniyle levotiroksin sodyum başlandı.

Ekokardiyografide perimembranöz ventriküler septal defekt, minimal mitral, triküspit ve aort yetmezliği, patent foramen ovale, hafif hipoplazik asendan aorta ve mezokardi saptandı.

Ultrasonografik incelemede bilateral kalça çıkığı saptandı. Babygram incelemesinde fraktür tespit edilmedi. Transfontanel ultrasonografide korpus kallozum agenezisi saptandı. İşitme taraması amacıyla yapılan BERA testinde her iki kulak negatif sonuçlandı.

Kolestaz etiyojisine yönelik incelemelerinde karaciğer boyutu normal, parankim ekojenitesi hafif heterojen, intrahepatik ve ekstrahepatik safra yolları ve safra kesesi normal saptandı. Alfa 1 antitripsin, alfa fetoprotein, yenidoğan metabolik tarama tetkikleri normal sonuçlandı. Viral serolojik tetkikleri (Hepatit A, B ve C, Toksoplazma, Rubella, Sitomegalovirüs, Epstein Barr Virüs, parvovirus, HIV) negatifti. Artrogripozis, neonatal kolestaz ve renal tübüler asidozu

olan hastada ön planda ARC sendromu düşünülerek genetik analiz gönderilmesi planlandı. Ancak ekonomik sorun nedeniyle ilk olarak genetik analiz gönderilemedi ve trombosit morfolojisi ve kanama zamanı normal saptanması üzerine karaciğer biyopsisi yapıldı. Karaciğer biyopsisi sonrası komplikasyon gelişmedi. Karaciğer biyopsisinde fokal safra stazı ve fokal alanlarda hepatositlerde granüler dejenerasyon, portal alanlarda hafif lenfosit infiltrasyonu saptandı. İlk günlerde akolik dışkılaması olan hastanın takibinde dışkısı kolik hale geldi. Takibinde genetik tanı amaçlı VPS33B geninin yeni nesil dizileme yöntemi ile gerçekleştirilen tüm gen dizi analizi gönderildi.

Kolestazı olan hastaya ursodeoksikolik asit, A, D, E, K vitamin replasmanı başlandı. Anne sütü ile beslenen ancak doğum sonrası tartı alımı olmayan hastanın beslenmesine nazogastrik sonda ile anne sütü ve orta zincirli yağ asitten zengin bir enteral beslenme solüsyonu ile devam edildi. Dirençli metabolik asidozu olması nedeniyle oral sodyum bikarbonat tedavisi başlandı. Hastanın yattığı süre boyunca toplamda üç kez sepsis atağı oldu. Taburculuk sonrası takibe gelmeyen hastanın 3 aylıkken evde vefat ettiği öğrenildi. Vefat sonrası genetik

analiz sonucu belli olan hastanın VPS33B geni 2. ve 3. ekzon bölgeleri dizilenememiş ve bu bölgede delesyon saptanmıştır. Otozomal resesif geçişli bu sendromda aile ağacı çıkarılması planlanmasına karşın vefat sonrası anne ve babadan genetik inceleme gönderilememiş ve bu nedenle sağlıklı bir aile ağacı çıkarılamamıştır.

### 3. Tartışma

ARC sendromu artrogripozis, renal tübüler disfonksiyon ve kolestaz ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Bu sendromun en yaygın prezentasyonu neonatal kolestatik sarılıktır. Diğer neonatal kolestatik sarılıktaki klinik tablolardan farklı olarak, hafif yükselmiş veya normal AST, ALT ve düşük veya normal GGT değerleri görülür<sup>1</sup>. Düşük veya normal GGT ile seyreden kolestaz, ARC sendromunun ayırıcı bir özelliği olarak kabul edilmektedir. Hastamızda kolestaz olmasına rağmen GGT düzeyinin normal olması ve izleminde akolik dışkının düzelmesi; ayırıcı tanıda biliyer atreziden uzaklaşmamıza neden olmuştur. Progresif ailesel intrahepatik kolestaz (PFIC) tip 1 ve 2'de normal serum GGT ile birlikte seyreden kolestaz görülür. Bu hastalık grubunda (PFIC1 ve 2) karaciğer biyopsisinde fibrozis, dev hepatositler ve belirgin hepatoselüler kolestaz olur. Hastamızın karaciğer biyopsisinde bu bulguların görülmemesi ve hastamızda artrogripozis ve renal tübüler asidoz (RTA) gibi ekstrahepatik bulguların olması nedeniyle ön planda ARC sendromu düşünülmüştür.

Artrogripozis, ARC sendromunun birincil semptomudur ve kas atrofisi, bileğin radial deviasyonu, her iki kalça eklemine dislokasyonu, diz eklemlerinin fleksiyon kontraktürü ve kalkaneovalgus dahil olmak üzere çeşitli belirtilerle kendini gösterir<sup>3</sup>. Ek olarak ARC sendromunda, renal tübüler reabsorbsiyonun bozulması ve sekonder hiperparatiroidi ile ilişkili olarak osteopeni ve patolojik kırıklar görülebilir<sup>1</sup>. Hastamızda belirtilen bulguların çoğu saptanmakla birlikte patolojik kırıklar tespit edilmedi.

Bu sendromda renal tübüler disfonksiyon, endositoz ve hücre içi trafiğin bozulması ile meydana gelir. Renal tübüler disfonksiyon,

ARC sendromlu hastaların %100'ünde görülür ve izole renal tübüler asidozdan çoğu vakada olduğu gibi Fanconi sendromuna kadar değişir<sup>4,5</sup>. Sıklıkla RTA, nefrojenik diabetes insipidus, glukozüri, aminoasidüri ve fosfatüri görülür<sup>6</sup>. Daha nadir görülen renal bulgular, multistikistik displastik böbrekler, distal RTA, nefrokalsinozis, interstisyel nefrit<sup>4</sup>. Olgumuzda dirençli metabolik asidoz ve elektrolit imbalansına neden olan renal Fanconi Sendromu saptanmıştır. Hastamızda olduğu gibi, RTA yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkabilir. ARC sendromlu hastaların %70'inde küçük böbrekler, nefrokalsinozis ve parankimde hiperekojenite dahil olmak üzere anormal görüntüleme bulgusu vardır<sup>4</sup>. Hastamızda ise, her iki böbrek boyutları normal olmakla birlikte parankim ekojenitesi grade 1 artmış saptandı.

Hastamızda konjenital kalp hastalığı, korpus kallosum agenezisi, hipotiroidizm, sağırılık ve tekrarlayan sepsis gibi ek özellikler mevcuttu.

ARC sendromunun ek klinik bulguları iktiyoz, anormal trombosit sayısı veya fonksiyonu, ikincil enfeksiyonlar ve kardiyovasküler anomalileri içerir. Hastamızda konjenital kalp hastalığı, korpus kallosum agenezisi, hipotiroidizm, sağırılık ve tekrarlayan sepsis gibi ek özellikler mevcuttu. Aynı aile içinde bile sendroma eşlik eden fenotip değişkenlik gösterebilir, spektrumu oldukça geniştir<sup>7</sup>.

Bu sendromda trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı hayatı tehdit eden kanama önemli bir klinik özelliktir. Trombosit fonksiyon anormalliklerinin alfa granül biyosentezinde belirgin azalmaya bağlı olması muhtemeldir<sup>8</sup>. Trombosit morfolojisi büyük, agranüler ve soluk görünümü ile anormallik gösterebilir<sup>9</sup>. Vakamızda ise periferik kan yaymasında trombosit morfolojisi normal görülmüş olup kanama zamanı normal saptanmıştır. Organ biyopsisi, ARC sendromundan şüphe edilen bir hastada ciddi kanama riski nedeniyle tehlikeli olabilir. Tanı için mutasyon analizi önerilmektedir<sup>1</sup>. Ancak hastamızda ekonomik sorun nedeniyle genetik inceleme planlanandan geç ve kısıtlı (VPS33B) gönderilebilmiş ve trombosit morfoloji ve fonksiyonunda bozukluk saptanmaması nedeniyle kolestaz ayırıcı

tanısına yönelik karaciğer biyopsisi yapılmıştır. İşlem sonrası takibinde kanama bulgusuna rastlanmamıştır.

Halihazırda, ARC sendromunun klinik tanısı artrogripozis, RTA ve düşük veya normal GGT ile birlikte neonatal kolestatik sarılık triadı ile patolojik doğrulamanın birlikte tanımlanmasını içerir. Bununla birlikte, hastaların çoğu pıhtılaşma defektlerine yatkındır; böbrek veya karaciğer biyopsileri ölümcül kanama riskine sahiptir. Bu nedenle, klinik özellikler ile birlikte VPS33B ve VIPAR sekanslama analizleri, daha güvenli tanısal yöntemlerdir. Ancak mutasyonel analiz, pahalı olması, uzun sürede sonuçlanması ve yanlış negatiflik gibi sınırlamaları vardır. Hastamızda da ekonomik kısıtlamalar nedeniyle ilk olarak VPS33B tüm gen dizi analizi yapılmıştır. Ancak genetik analiz sonucu hasta kaybedildikten sonra belli olmuştur, hastada 2. ve 3. ekzon bölgelerinin dizilenmediği ve bu bölgede delesyon olduğu öğrenilmiştir.

ARC sendromu için spesifik bir tedavi mevcut değildir; hastaların yaşam kalitesini artırmak için sıvı infüzyonu, tekrarlayan enfeksiyon tedavileri, ursodeoksikolik asit, yağda çözünen vitaminler, kalsiyum glubionat, levotiroksin ve fosfat gibi destekleyici bakım uygulanır. Bazı hastalarda eklem kontraktürü, konjenital kalça çıkığı nedeniyle ortopedik müdahale gerekebilir. Ancak, kötü genel durum ve düşük sağ kalım oranları cerrahinin

sonucunu etkileyebileceğinden, agresif ortopedik tedavi hala önerilmemektedir<sup>10</sup>. Olgumuzun takiplerinde destek tedavileri düzenlendi. Tekrarlayan elektrolit imbalansı ve sepsis atakları hastanın yatış süresinin uzun olmasına neden olmuştur. Hastamıza artrogripozis nedeniyle fizik tedavi uygulanmış, bilateral kalça çıkığı için hedef kiloya ulaştıktan sonra opere edilmesi planlanmıştır.

Multisistemik bir hastalık olan ARC sendromunun prognozu kötüdür. Hastaların çoğu sıvı kaybı, beslenme problemi, kanama ve tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle yaşamın ilk yılında kaybedilir<sup>1</sup>. Yoğun replasman tedavilerine rağmen, hastamız yaşamının 3. ayında kaybedilmiştir.

#### 4. Sonuç

Sürekli düşük veya normal GGT ile birlikte giden kolestatik sarılık ve kas-iskelet bozukluğu olan hastalarda ARC sendromu akılda tutulmalıdır. Yoğun tedaviye rağmen klinik seyir kötüdür. Bu nedenle aile öyküsü, klasik klinik bulgular ile şüphelenilen hastalarda genetik mutasyon analizi ve/veya karaciğer veya böbrek biyopsisi ile erken evrede tanı konulması, ailenin sonraki çocukları için genetik danışmanlık alması açısından önemlidir. Moleküler genetik ve tıbbi teknolojilerin ilerlemesiyle gelecek gen terapisi girişimleri, ARC sendromunu daha iyi yönetebilmeyi hatta iyileştirmeyi sağlayabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Zhou Y, Zhang J. Arthrogyposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) Syndrome: From Molecular Genetics To Clinical Features. *Ital J Pediatr*. 2014;40:77.
2. Aflatonian M, Smith H, Farahani F et al. Novel VIPAS39 Mutation In A Syndromic Patient With Arthrogyposis, Renal Tubular Dysfunction And Intrahepatic Cholestasis. *Eur J Med Genet*. 2016;59:237-9.
3. 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.
4. Duong MD, Rose CM, Reidy KJ et al. An Uncommon Case Of Arthrogyposis, renal dysfunction, and cholestasis (ARC) Syndrome And Review Of The Renal Involvement: *Answers. Pediatr Nephrol*. 2020;35:249-251.
5. Arhan E, Yusufoglu AM, Sayli TR. ARC Syndrome Without Arthrogyposis, With Hip Dislocation And Renal Glomerulocystic Appearance: A Case Report. *Eur J Pediatr*. 2009;168:995-8.
6. Malaki M, Mandana R, Ghaffari S. ARC Syndrome With Complex Renal Problems: Nephrocalcinosis, Proximal And Hyperkalemic Distal RTA And Nephrogenic Diabetes Insipidus. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012, 23:804-9.
7. Cullinane AR, Straatman-Iwanowska A, Seo JK et al. Molecular Investigations To Improve

- Diagnostic Accuracy In Patients With ARC Syndrome. *Hum Mutat.* 2009;30:E330-E337.
8. Mutlu M, Aslan Y, Aktürk-Acar F et al. ARC syndrome. *Turk J Pediatr.* 2017;59:487-90.
  9. Saadah OI, Bokhari BE, Alshaeri TM et al. Haematological Manifestations Of Arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) Syndrome: A Case Report. *Arab J Gastroenterol.* 2013;14:26-28.
  10. Jang WY, Cho TJ, Bae JY et al. Orthopaedic Manifestations Of Arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis Syndrome. *J Pediatr Orthop.* 2011;31:107-12.