

# Le syndrome d'arthrogrypose - insuffisance rénale - cholestase (syndrome ARC) : à propos d'un cas clinique

*Congenital Arthrogryposis - Renal dysfunction-Cholestasis (ARC) syndrome : a case report*

COLOT C.<sup>1</sup>, JOHANSSON A.-B.<sup>1</sup>, VILAIN C.<sup>2</sup>, SOBLET J.<sup>2</sup>, ISMAILI K.<sup>3</sup> et BALASEL O.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre néonatal,

<sup>2</sup>Génétique médicale,

<sup>3</sup>Néphrologie pédiatrique,

Hôpital universitaire des Enfants Reine Fabiola, Université libre de Bruxelles (ULB)

## RÉSUMÉ

**Introduction :** Nous présentons le cas d'un patient né avec des malformations suggérant un syndrome d'arthrogrypose - insuffisance rénale - cholestase (ARC).

**Cas clinique :** Le patient est un garçon né post-terme d'un couple non consanguin. La grossesse, suivie régulièrement, était sans particularité. A la naissance, une réanimation cardio-pulmonaire de 5 minutes a été nécessaire dans un contexte d'asphyxie périnatale. L'enfant possédait des anomalies morphologiques : dysmaturité, amyotrophie, arthrogrypose des poignets et des chevilles. L'évaluation biologique a révélé une cholestase, stabilisée par l'acide ursodésoxycholique et un lait adapté. Il a présenté également une acidose tubulaire proximale ne répondant pas à la supplémentation par bicarbonate de sodium. Les atteintes neurologiques étaient caractérisées par une hypotonie axiale associée à une raideur articulaire, l'absence de réflexes archaïques et tendineux profonds. Il présentait également des difficultés d'alimentation orale nécessitant l'utilisation d'une sonde nasogastrique. Les examens complémentaires ont révélé une surdité bilatérale et une agénésie du corps calleux. Au vu de ces multiples malformations (arthrogrypose, cholestase et dysfonction rénale) un syndrome ARC a été suspecté. Les recherches génétiques ont permis d'identifier deux mutations dans le gène VPS33B dont une, jamais décrite à ce jour.

**Discussion :** Même si le phénotype peut être variable, le syndrome ARC associe classiquement une arthrogrypose, une cholestase et une dysfonction rénale. C'est un syndrome autosomique récessif rare et létal dans la première année de vie. Il n'existe pas de traitement spécifique.

**Conclusion :** La combinaison de cholestase, de dysfonction rénale et d'arthrogrypose doit faire suspecter un syndrome ARC et une analyse génétique doit être réalisée.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 49-51

Doi : 10.30637/2021.20-009

## ABSTRACT

**Introduction :** We present the case of a child born with multiple malformations suggesting an Arthrogryposis - Renal dysfunction - Cholestasis (ARC) syndrome.

**Case report :** The patient was a post-term male newborn from non-consanguineous parents. The pregnancy was uneventful. At birth, cardiopulmonary resuscitation was necessary due to perinatal asphyxia. The child had multiple abnormalities: small for date, amyotrophy, arthrogryposis of the ankles and wrists. The early post-natal biologic assessment revealed cholestasis, responding to ursodeoxycholic acid and adapted milk formula treatment, and proximal tubular acidosis resistant to sodium bicarbonate supplementation. The child had several neurological impairments with global hypotonia, lack of archaic and deep tendon reflexes. Oral feeding difficulties led to chronic nasogastric tube feeding. Further clinical work-up revealed bilateral deafness and agenesis of the corpus callosum. In view of this combination of multiple congenital anomalies (arthrogryposis, cholestasis and renal dysfunction), an ARC syndrome was suspected. A genetic testing further confirmed mutations in the VPS33B gene. One of them has never been reported to date.

**Comments :** The characteristic features of ARC syndrome include arthrogryposis, renal tubular acidosis, and neonatal cholestasis. It is a rare autosomal recessive disorder and fatal in the first year of life. No specific treatment currently exists for this syndrome.

**Conclusion :** The combination of cholestasis, renal dysfunction and arthrogryposis should prompt the genetic analysis for ARC syndrome.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 49-51

Doi : 10.30637/2021.20-009

**Key words :** arthrogryposis, neonatal cholestasis, renal dysfunction

## INTRODUCTION

Nous présentons le cas d'un nouveau-né ayant des malformations articulaires, un dysfonctionnement rénal et hépatique, ce qui nous a conduit à suspecter un syndrome d'arthrogrypose - insuffisance rénale - cholestase (ARC).

## CAS CLINIQUE

Le patient est un garçon né post-terme issu d'un couple non consanguin dont les 2 premiers enfants étaient en bonne santé. La grossesse était sans particularité. A la naissance, une réanimation cardiopulmonaire de 5 minutes a été nécessaire dans un contexte d'asphyxie périnatale. L'enfant possédait des anomalies morphologiques : un petit poids de naissance, une amyotrophie, une arthrogrypose des poignets et des chevilles mais pas de dysmorphie faciale.

Sur le plan infectieux, il a présenté une fièvre récurrente traitée par une antibiothérapie empirique. Le bilan bactériologique est resté négatif.

Sur le plan métabolique, une cholestase clinique et biologique, présente dès la naissance, s'est stabilisée sous acide ursodésoxycholique et Heparon Junior® (lait enrichi en zinc et en acides aminés ramifiés et pauvre en sodium). Le déficit des vitamines liposolubles a été traité par supplémentation entérale de vitamine ADEK.

Sur le plan rénal, une acidose tubulaire proximale (syndrome de Fanconi) était présente avec glycosurie et aminoacidurie ayant nécessité un supplément par bicarbonate de sodium (jusqu'à 9 mEq/kg/j). Le patient présentait également une polyurie (8 ml/kg/h) avec déshydratation et hypernatrémie nécessitant l'augmentation des apports liquidiens jusqu'à 300 ml/kg/j. L'enfant a développé rapidement une insuffisance rénale sévère.

Sur le plan neurologique, il présentait un tableau d'amyotrophie avec pauvreté des mouvements spontanés et faiblesse musculaire associés à une arthrogrypose articulaire. L'imagerie par résonance magnétique a montré une agénésie du corps calleux. Le patient présentait également une surdité bilatérale.

Sur le plan hématologique, le patient a présenté une dysfonction plaquettaire avec diathèse hémorragique cutanéomuqueuse (sphère ORL et digestive basse).

Au vu de ces multiples manifestations cliniques (arthrogrypose, cholestase et dysfonction rénale) un syndrome ARC a été suspecté. Le séquençage des gènes VPS33B et VIPAR, a permis d'identifier deux variants dans le gène VPS33B dont un variant stop (c.1312C > T (p.Arg438\*)) déjà rapporté dans la littérature<sup>1</sup> et une mutation non synonyme (c.403G > A (p.Asp135Asn)) qui prédit altérer un site d'épissage, jamais rapporté à ce jour.

Le patient est décédé à 3 mois de vie à l'hôpital en défaillance multi-organique.

## DISCUSSION

Le syndrome ARC associe la triade classique arthrogrypose-atteinte rénale-cholestase, présente chez notre

patient. C'est une maladie génétique rare, dont la fréquence est < 1/1.000.000<sup>2</sup>, décrite pour la première fois en 1973 par Christian Nezelaf<sup>3</sup>, liée à un défaut de VPS33B (*Vacuolar Protein Sorting 33 homolog B*) ou de VIPAR (*VPS33B-Interacting Protein Apical-basolateral polarity Regulator*) de transmission autosomique récessive. Ces 2 protéines jouent un rôle dans la maturation des endosomes tardifs<sup>4</sup>. Chez les patients avec un syndrome ARC, 75 % ont une mutation VPS33B (79 variants décrits) et 25 % une mutation VIPAR (14 variants décrits)<sup>1</sup>. Dans notre observation, le séquençage des gènes VPS33B et VIPAR a mis en évidence la présence à l'état hétérozygote composé de variants très rares le variant pathologique c.1312C > T (p.Arg438\*), déjà rapporté dans la littérature<sup>1</sup> et le variant c.403G > A (p.Asp135Asn), jamais rapporté à ce jour, dans le gène VPS33B, confirmant le diagnostic de syndrome ARC.

Le diagnostic clinique permet une prise en charge adaptée à la gravité de l'affection. La mise en évidence des anomalies génétiques qui en sont à l'origine permet de préciser le conseil génétique pour les futures grossesses. Etant donné le risque de récurrence de 25 % et la sévérité de l'affection, un diagnostic prénatal afin d'éviter la naissance d'un enfant atteint est à envisager.

L'arthrogrypose est secondaire à une atrophie musculaire neurogène. Les fractures et l'ostéopénie sont également fréquentes et secondaires à la diminution de la réabsorption du phosphate et du calcium au niveau du tubule proximal<sup>5</sup>. Chez notre patient, l'hypophosphatémie a été supplémen-tée, ce dernier n'a pas présenté de fracture. D'autres anomalies ont été rapportées : défaut d'ossification du crâne, luxation de la hanche, pied talus, cyphose rigide, une ichtyose, une fontanelle antérieure petite, un pli palmaire simien et une cryptorchidie<sup>3</sup>. Les nourrissons présentent également une hypotonie, une surdité neurologique et un retard global du développement. L'imagerie par résonance magnétique peut montrer une hypoplasie ou une absence du corps calleux, comme chez notre patient.

L'altération des fonctions tubulaires proximales (syndrome de Fanconi) ou un diabète insipide sont fréquemment rencontrés dans cette pathologie. L'échographie rénale peut mettre en évidence une néphrocalcinose<sup>6</sup> ou des petits reins dysplasiques. Dans notre cas, l'échographie rénale montrait deux reins de taille normale, sans lésion parenchymateuse évidente. La biopsie rénale n'est pas indiquée dans ces cas et n'a par conséquent pas été réalisée. En plus du risque hémorragique, un tel examen ne montre que des atteintes non spécifiques.

La cholestase du nouveau-né souffrant de syndrome ARC se caractérise par une bilirubinémie conjuguée élevée et un taux normal ou légèrement élevé d'aspartate aminotransférase et d'alanine aminotransférase et un taux normal ou bas de Gamma-glutamyl transférase (GGT)<sup>3</sup> ce qui diffère de notre patient qui avait un taux élevé de GGT. Peu de cas avec un taux élevé de GGT sont décrits dans la littérature et sont généralement associés avec des mutations dans le gène VPS33B<sup>7</sup>. Son échographie abdominale ne montrait pas d'obstruction des voies biliaires ce qui est en faveur du syndrome ARC.

Les patients atteints de syndrome ARC ont des épisodes infectieux récurrents avec fièvre. Le bilan immunologique est habituellement normal.

Il n'existe pas de traitement spécifique pour cette affection. Seuls des soins palliatifs sont envisageables tels que des apports majorés pour éviter la déshydratation, l'acide ursodésoxycholique, les vitamines liposolubles, le calcium, la L-thyroxine et le phosphate<sup>3</sup>. Les interventions orthopédiques agressives ne sont pas recommandées. Cette maladie est rapidement létale. Les enfants décèdent généralement au cours de la première année de vie dans un contexte d'infection récurrente, de déshydratation ou d'hémorragie sévère<sup>5</sup>. Les patients avec un syndrome ARC avec la conservation d'une fonction partielle de VPS33B ont un meilleur pronostic, mais seulement à court terme.

## CONCLUSION

L'association d'une cholestase néonatale avec un taux bas de GGT, une dysfonction rénale et une arthrogrypose doit évoquer un syndrome ARC et une analyse génétique doit être effectuée ainsi qu'un conseil génétique si les parents désirent un autre enfant.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Gissen P, Tee L, Johnson C, Genin E, Caliebe A, Chitayat D *et al*. Clinical and molecular genetic features of ARC syndrome. *Hum Genet* 2006;120:396-409.
2. Orphanet. (Consulté le 29/06/2020). Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins. Syndrome d'arthrogrypose-insuffisance rénale-cholestase [Internet]. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=2697](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=2697).
3. Zhou Y, Zhang J. Arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome: from molecular genetics to clinical features. *Ital J Pediatr*. 2014;40:77.
4. Akbar MA, Mandraju R, Tracy C, Hu W, Pasare C, Krämer H. ARC Syndrome-Linked Vps33B Protein Is Required for Inflammatory Endosomal Maturation and Signal Termination. *Immunity*. 2016;45:267-79.
5. Giraud A, Ramond F, Cremillieux C, Touraine R, Patural H, Stephan JL. Le phénotype complexe du syndrome ARC : une nouvelle observation. *Arch Pediatr*. 2017;24,;131-4.
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. Gupta V, Pandita A, Panghal A, Kallem V. Arthrogryposis, renal dysfunction and cholestasis (ARC) syndrome: a rare association with high GGT level and absent kidney. *BMJ Case Rep*. 2018.10.1136/bcr-2017-223715.

*Travail reçu le 20 février 2020 ; accepté dans sa version définitive le 17 juillet 2020.*

## CORRESPONDANCE

C. COLOT  
Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola (HUDERF)  
Centre néonatal  
Avenue Jean-Joseph Crocq, 15 - 1020 Bruxelles  
E-mail : Charlotte.Colot@ulb.be