

## Report of a Case

### ARC Syndrome; Arthrogyriposis, Renal and Cholestasis

Majid Malaki<sup>1\*</sup>, Armen Malekian<sup>2</sup>, Mandana Rafeey<sup>2</sup>, Anoush Azarafar<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Children's Health Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>2</sup>Children Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>3</sup>Sheikh Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 15 Aug, 2012      Accepted: 24 Sep, 2012

#### Abstract

ARC syndrome is an abbreviation of arthrogyriposis, renal and cholestasis. It is a rare syndrome but needs awareness of physicians. During past 4 years two cases with direct hyperbilirubinemia, polyuria, ichtiosis and skeletal malformation have been diagnosed, both of them were term born from consanguine parents, and present their symptom and signs during the first month of birth. Their liver transaminase was mildly evaluated and one of them had proximal renal tubular acidosis and another one had combined proximal and distal renal tubular acidosis.

ARC presents itself by prolonged neonatal icter, unilateral or bilateral arthrogyriposis, and variable renal findings but polyuria, polydypsia and acidosis are constant renal findings of ARC.

**Keywords:** Arthrogyriposis, Cholestasis, Renal

\*Corresponding author:

**Email:** Malakima@tbzmed.ac.ir

## گزارش موردی

### آرتروگریپوز، اختلالات کلیوی، کلستاز یا سندرم ARC، گزارش دو مورد

مجید ملکی: مرکز تحقیقات سلامت کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، نویسنده رابط:

Email: Malakima@tbzmed.ac.ir

آرمن ملکیان: بیمارستان کودکان تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
ماندانا رفیعی: بیمارستان کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
آنوش آنرفر: بیمارستان شیخ، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۱/۵/۲۵ پذیرش: ۹۱/۷/۳

#### چکیده

ARC که شامل اختلال استخوانی انحصارا آرتروگریپوز، کلیوی، و کلستاز است سندرم نادری است که آشنایی با علایم آن می تواند در درمان این بیماران موثر باشد. در این گزارش برآنیم تا دو مورد از این سندرم را معرفی و مقایسه کنیم. طی ۴ سال دو مورد نوزاد دختر با علایم زردی طولانی، اختلال استخوانی در پا و پر ادراری مورد بررسی و درمان قرار گرفتند. هر دو با وزن کم حین تولد اما ترم از والدین منسوب بدنیا آمدند و زردی این بیماران با افزایش خفیف آنزیمهای کبدی همراه بود. درگیری کلیوی این دو مورد بشکل پرنوشی و پرادراری و اسیدوز متوسط بشکل اسیدوز توبولر کلیوی تظاهر کرد که در مورد اول بشکل اسیدوز توبولر تیپ ۲ و در مورد دوم درگیری تیپ ۲ و ۱ بشکل توام وجود داشت. بطور خلاصه می توان گفت که سندرم ARC بشکل زردی طول کشیده در زمان نوزادی تظاهر پیدا می کند. علایم استخوانی آن آرتروگریپوز یک یا دو طرفه پاها می باشد و اختلال کلیوی آن نسبتا متغیر می باشد اما اسیدوز، پرنوشی و پرادراری از یافته های ثابت آن است.

کلید واژه‌ها: آرتروگریپوزیس، کلستاز، کلیه

#### مقدمه

ادراری بیمار دیابت بی مزه نفروژنیک و نقصان رشد بود. این نوزاد از پدر و مادر منسوب در ۳۶ هفتگی با وزن تولد ۲۵۰۰ گرم بدنیا آمد که در عرض ۳ ماه ۳۰۰ گرم وزن گیری داشت. علایم آزمایشگاهی بیمار عبارت بود از اسیدوز متابولیک با آنیون گپ نرمال، افزایش متوسط آنزیم های کبدی و افزایش قابل توجه آلکالن فسفاتاز، تستهای عرق و تیروئید بیمار نرمال بود. در تصویربرداری اندازه کبد و طحال در حد نرمال بود و سونوگرافی کلیه نرمال بود.

ترکیب سه عارضه آرتروگریپوز همراه اختلالات کلیوی و کلستاز پدیده نادری است. این سندرم که بنام اختصاری ARC معروف است در سال ۱۹۷۳ معرفی شد و تا سال ۲۰۰۸ میلادی تعداد ۶۰ مورد از آن گزارش گردیده است (۱،۲). وجود شیوع بالای آن در خانواده هایی که ازدواج فامیلی دارند احتمال وجود عامل ژنتیکی برای این عارضه را مطرح می کند (۳). در این گزارش موردی بر آنیم تا دو مورد از این بیماری را که طی ۴ سال در استان آذربایجان شرقی تشخیص داده شده است را معرفی کنیم.

#### گزارش مورد دوم

دختر ۱۴ روزه ای متولد شده از والدین منسوب با وزن ۲۰۰۰ گرم با علایم خشکی پوست، نارسایی کلیه و زردی از نوع بیلی روبین مستقیم طول کشیده مراجعه کرد. در آزمایشات بیمار دارای اسیدوز در حد متوسط (بی کربنات ۱۲ میلی اکی والان در

#### گزارش مورد یک

دختر ۳ ماهه که بعنوان زردی مستقیم طول کشیده از یک ماهگی تحت تشخیص و درمان قرار گرفته بود با علایم کم آبی، پوست خشک و آرتروگریپوز پا مراجعه کرد (شکل ۱). علایم



شکل ۳: اتساع کیستیک توپولو و نفروکلستینوزیس کلیه ها در بیمار دوم مشخص است.

### بحث

وجود آرتروگریپوز، کلستاز و اختلالات کلیوی اساس تشخیص سندرم ARC می باشد. این سندرم نادر بیشتر در زوجینی دیده می شود که ازدواج فامیلی داشته اند. تظاهرات این سندرم نادر ممکن است متغیر باشد نظیر بروز عفونت های مکرر، نارسایی کبدی، و فقدان کورپوس کالوزم در مغز (۴). آرتروگریپوز نیز ممکن است در بعضی موارد مشاهده نگردد و در عوض با دررفتگی مفصل لگن بشکل نادر گزارش گردد (۵). کلستاز نیز در این بیماران با افزایش زردی مستقیم همراه است که ممکن است از خفیف تا شدید باشد. سطح آنزیمهای کبدی نیز در این بیماران بشکل خفیفی بالاست اما میزان گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز در حد نرمال می باشد. این بیماران ممکن است دارای علائم هیپوتونی، اختلالات ساختاری قلب و کری و پر مویی در کنار ایکتیوزیس باشند (۴). درگیری کلیوی این بیماران که توسط Arhan گزارش شده شامل ضایعات گلوپروسیستیک است. از تظاهرات دیگر کلیوی می توان به دفع پروتئین بالا و وجود اتساع کیستیک توپولو و نفروکلستینوزیس در آنها اشاره کرد (۶-۴). در بیماران ما ایکتیوز، زردی مستقیم و علائم کلیوی که از علائم ثابت این سندرم است با شدت های مختلف مشاهده شد. ایکتیوز در بیمار اول به شکل خفیف تر بود و در بیمار دوم پوست چرمی شکل و ایکتیوز به شکل شدیدتر وجود داشت. از علائم دیگر این بیماران وجود موهای نازک و پر پشت می باشد که در هر دو این بیماران وجود داشت. علائم زردی در این بیماران به شکل زردی غیرمستقیم پس از هفته اول چشمگیر بود در حالیکه آنزیمهای کبدی شامل AST و ALT در حد نسبتا خفیف افزایش یافته بود اما آلکالن فسفاتاز بالا بود. اما گاما گلوتامیل ترانسپپتیداز در این بیماران نرمال بود و در اسکن هسته ای که از مورد دوم انجام شد نقص ترشحی کبد یا انسداد خارج کبدی مشهود بود. آرتروگریپوز نیز در هر دو مورد مشاهده شد. در بیمار اول این اختلال در هر دو پا موجود بود و در مورد دوم تنها در یک پا مشاهده شد. علائم کلیوی نیز در این دو بیمار با

لیتر) آنزیم های کبد در حد متوسط بالا بود. اوره و کراتینین بیمار بالا بود که پس از مایع درمانی کاهش یافت. حجم برون ده ادراری بیمار در حد ۱۳ میلی لیتر به ازای کیلوگرم وزن در ساعت (نرمال بین ۱ تا ۴ میلی لیتر به ازای کیلوگرم وزن در ساعت) اندازه کبد در خط مید کلاویکولار در حد نرمال برای سن بود. اندازه طحال در حد نرمال بود. اما در کلیه اتساع کیستیک توپول ها همراه نفروکلستینوزیس وجود داشت این اختلالات با آرتروگریپوز در پای راست همراه بودند (شکل ۲و۳).



شکل ۱: پوست خشک و زردی ایکتیوز خفیف همراه آرتروگریپوز



شکل ۲: سمت چپ زردی شدید و آرتروگریپوز و سمت راست ایکتیوز در تنه در بیمار دوم مشخص است.

این یافته ها کاملا متغیر است. مشکل اصلی این بیماران کم آبی ناشی از پرادراری نقص رشد و اسپیراسیون ریوی ناشی از پرنوشی می باشد.

### نتیجه‌گیری

گرچه سندرم ARC پدیده نادری است اما بروز ۲ مورد در طی ۴ سال نشان می دهد که بیماریابی این بیماران که ناشی از اشراف به علائم این سندرم است می تواند به افزایش تعداد موارد تشخیصی و برخورد با این بیماران کمک کند که عموما مربوط به اختلالات کلیوی، کبدی، استخوانی و در نهایت پوستی این بیماران می باشد.

درجات و شدت مختلف مشاهده شد. در واقع یافته ثابت در هر دو بیمار وجود اسیدوز توبولر کلیوی و پرادراری بود اما در مورد اول این یافته با تصویربرداری نرمال از کلیه ها همراه بود و در مورد دوم شدیدتر بود بشکلی که بیمار با نارسایی کلیوی مراجعه کرد که عمدتا از نوع پره رنال همراه با اتساع کیستیک توبولر کلیوی و نفروکلکسینوزیس و اختلال در اسیدی کردن ادرار بود که علیرغم اسیدوزیس PH ادراری به کمتر از ۷ نرسید اما در مورد اول در هنگام اسیدوزیس PH ادراری به ۵ می رسید. بطور کلی سندرم ARC در منطقه ما پدیده نادری است که عموما در ازدواج های فامیلی مشاهده می شود که سابقه فامیلی مشابه هم از این بیماری را نمی دهند گرچه علائم آرتروگریپوز، زردی و کلیوی در این بیماران یافته های ثابت است اما شدت

### References

1. Lutz-Richner AR, Landolt RF. Familiäre Gallengansmissbildungen mit tubularer Neireneninsurfizienz. *Helv Paediatr Acta* 1973; **28**: 1-12.
2. Nili F, Akbari-Asbaghe P, Oloomi-Yazdi Z. Wide spectrum of clinical features in a case of arthrogryposis-renal tubular dysfunction-cholestasis syndrome. *Arch Iran Med* 2008; **11**: 569-572.
3. Bull LN, Mahmoodi V, Baker AJ. VPS33B mutation with ichthyosis, cholestasis, and renal dysfunction but without arthrogryposis: incomplete ARC syndrome phenotype. *J Pediatr* 2006; **148**: 269-271.
4. Gissen P, Tee L, Johnson CA. Clinical and molecular genetic features of ARC syndrome. *Hum Genet* 2006; **120**: 396-409.
5. Arhan E, Yusufoglu AM, Sayil TR. ARC syndrome without arthrogryposis, with hip dislocation and renal glomerulocystic appearance: A case report. *Eur J Pediatr* 2009; **68**: 995-998.
6. Eastham KM, McKiernan PJ, Milford DV. ARC syndrome: an expanding range of phenotypes. *Arch Dis Child* 2001; **85**: 415-420.