



Seltene Differentialdiagnose der cholestatischen Lebererkrankung eines 5-jährigen Jungen: Das ARC-Syndrom

T. Storbeck¹, B. Hegen¹, M. Cetiner², D. Pilic¹, P.F.Hoyer^{1,2}, S. Kathemann¹, E. Lainka¹

1 Klinik für Kinderheilkunde II, Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen
2 Klinik für Kinderheilkunde II, Pädiatrische Nephrologie, Universitätsklinikum Essen

Hintergrund

Das ARC-Syndrom ist eine seltene autosomal-rezessiv vererbte und meist vor dem 1. Lebensjahr letal verlaufende Multisystemerkrankung mit der klassischen Symptomtrias **Arthrogryposis**, **renal-tubuläre Funktionsstörung** und **Cholestase**. Weitere häufige Komplikationen sind u.a. eine **Ichthyose**, **Thrombozytenfunktionsstörungen** und **Blutungskomplikationen**, sowie **Infektanfälligkeit**, **Hypothyreose** und **Dystrophie**. Ursächlich sind Mutationen der Gene **VPS33B** und **VIPAR**, sowie **VIPAS**. Die Therapie erfolgt symptomatisch.

ARC-Syndrom	Patient (homozygot, VPS33B)
Arthrogryposis	Breitbasiges Gangbild Fußfehlstellung
Renale Dysfunktion	De-Toni-Debré-Fanconi-Syndrom Ren.-tub. Azidose, Proteinurie, Hyperoxalurie, Nephrokalzinose, Nephrolithiasis
Cholestase	Chron. Cholestase Periportale Fibrose II* mit dukt/duktulärer Proliferation Pruritus
Typische Komplikationen	
Ichthyose (ca. 50%)	Ichthyosis / Hyperkeratose
Thrombozytenpathologie (25%)	Nicht quantifizierbar
ZNS-Auffälligkeiten (20%)	EEG / NLG / MRT opB
Kardiovaskuläre Pathologie (10%)	EKG / Echo opB
Infektanfälligkeit	Rez. Infekte (IOL, HWI...)
Hypothyreose	Ja
Blutungskomplikationen	Blutung nach Leberbiopsie
Gedeihstörung	Entwicklung <3. Perzentile
...	Rachitis
	Elektrolytentgleisungen

Tabelle 1: Typische Symptome des ARC-Syndroms und vorliegender Phänotyp
EEG = Elektroencephalogramm, NLG = Nervenleitgeschwindigkeit, MRT = Magnetresonanztomographie, opB = ohne pathologischen Befund, EKG = Elektrokardiogramm, Echo = Echokardiographie, rez. = rezidivierend, IOL = Infekt oberer Luftwege, HWI = Harnwegsinfekt



Abb. 3: Unser Patient im Alter von 5 Jahren (mit freundlicher Genehmigung der Eltern)
(A) Körperstatur frontal (B) Körperstatur seitlich (C) Hyperkeratose am Oberarm

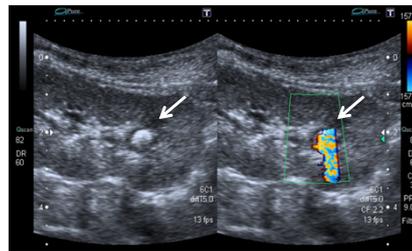


Abb. 1: Nephrokalzinose mit Konkrement (Pfeil, rechts Twinkling-Sign)



Abb. 2: Periportale Echogenitätserhöhung der Leber

Fallbeschreibung

Ein **3 Monate** alter, männlicher Säugling konsanguiner Eltern wurde bei v.a. auf eine **Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC)** in unsere Klinik verlegt. Zu diesem Zeitpunkt fielen zudem eine **Transaminasenerhöhung**, eine **Hypothyreose**, **Hackenfüße** und eine **Glukosurie** sowie **Proteinurie** auf. Der Bruder des Kindes ist in der Neonatalperiode aufgrund einer **Hyperammonämie** behandelt worden und letztlich am 3. Lebenstag an einem **Hirnödem** und **Lungenblutung** verstorben. In der Familienanamnese wurden **unklare Todesfälle** und **Fehlgeburten** beschrieben. Unter der Annahme einer a.e. vorliegenden PFIC wurde im **2. Lebensjahr** zur Reduktion des progredienten Pruritus ein **Gallestoma** bei einer **Gallediversionsoption** angelegt. Im klinischen Verlauf entwickelte unser Patient jedoch eine **zunehmende Cholestase** mit prägendem **Juckreiz**, sowie eine **renal-tubuläre Dysfunktion**, **Hyperkeratose** und die in Tabelle 1 aufgeführten Symptome. Differentialdiagnostisch wurden u.a. eine **PFIC**, das **Alagille-Syndrom**, **Mukoviszidose** und eine **infektiöse Genese** ausgeschlossen. Ergänzend erfolgte nach einer **Blutung nach Leberbiopsie** im **5. Lebensjahr** die genetische Untersuchung auf ein **ARC-Syndrom**, welche einen **Nachweis der homozygoten Mutation c.178-3T>A im typischen VPS33B-Gen** ergab. Der Phänotyp zeigt sich in einer vergleichsweise milden Ausprägung bei **suffizienter Leberfunktion**, aber mit einem **massiv die Lebensqualität mindernden Pruritus**. Der Junge ist inzwischen **5 Jahre** alt und für eine mögliche **Lebertransplantation** gelistet. Dominant sind der **Juckreiz**, **wiederholte Elektrolytentgleisungen** und eine **Rachitis**.

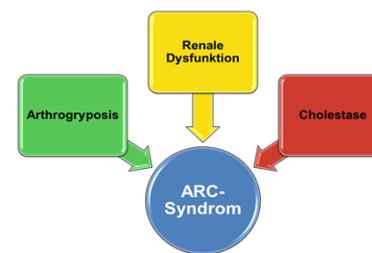


Abb. 4: Symptomtrias des ARC-Syndrom



Abb. 5: Röntgen der linken Hand mit Osteopenie und Rachitis

Nützliche Literaturangaben zu Genetik und Verlauf

Gissen, P. et al. 2006: Clinical and molecular genetic features of ARC syndrome. *Hum Genet* 120; 396-409.
Smith, H. et al. 2012: Associations among genotype, clinical phenotype, and intracellular localization of trafficking proteins in ARC syndrome. *Hum Mutat* 33; 1656-64.
Dheghani, S.M. et al. 2013: Liver transplant in a case of arthrogryposis-renal tubular dysfunction-cholestasis syndrome with severe intractable pruritus. *Exp Clin Transplant* 11; 290-2.
Zhou, Y. et al. 2014: Arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome: from molecular genetics to clinical features. *Ital J Pediatr* 40; 77
Interaktive online Database für ARC (Gissen, P. et al.):
<https://grenada.lumc.nl/LOVD2/ARC>

Schlussfolgerung

Das ARC-Syndrom ist eine seltene, aber vermutlich auch unterdiagnostizierte, **Differentialdiagnose bei unklarer Cholestase** und sollte v.a. bei **multisystemischen Auffälligkeiten** bedacht werden. Ein Fallbericht über einen **12-jährigen Jungen** aus dem Iran mit ARC-Syndrom beschreibt eine **deutliche Symptomlinderung** und **Gewichtszunahme** nach **Leberlebenspende**.