

# Síndrome artrogriposis - disfunción renal - colestasis. Abordaje diagnóstico y terapéutico del primer caso reportado en Uruguay

Arthrogryposis syndrome - kidney dysfunction - cholestasis.

Diagnostic and therapeutic approach to the first case reported in Uruguay

Síndrome de artrogripose - disfunção renal - colestase.

Abordagem diagnóstica e terapêutica do primeiro caso relatado no Uruguai

Amanda Bermúdez<sup>1</sup>, Martín Notejane<sup>2</sup>, Karina Machado<sup>3</sup>

## Resumen

**Introducción:** el síndrome de artrogriposis, disfunción tubular renal y colestasis (ARC) es un trastorno genético raro, de presentación multisistémica y mal pronóstico.

**Objetivos:** describir el abordaje diagnóstico y terapéutico interdisciplinario de un lactante pequeño portador de este síndrome.

**Caso clínico:** 18 meses, sexo masculino. Sin antecedentes perinatales. Padres sanos, no consanguíneos. Al nacimiento se constató pie talo valgo, sin otras dismorfias. Desnutrición del primer trimestre. Piel seca y descamante. Ictericia progresiva colestática. Se descartó atresia de vía biliar y otras causas obstructivas, fibrosis quística, así como causas infecciosas, endocrinológicas y metabólicas. Se sospechó un síndrome genético de colestasis familiar intrahepática. Se confirmó por estudio genético el síndrome ARC. A los 7 meses, instaló disfunción renal tubular tipo Fanconi. Se realizó abordaje y seguimiento interdisciplinario. Presentó múltiples exacerbaciones de su tubulopatía, en contexto de infecciones. Falleció a los 18 meses en una nueva descompensación.

**Discusión:** los tres signos que guían al diagnóstico clínico de este síndrome son: artrogriposis, disfunción tubular renal y colestasis. Puede asociar, con menos frecuencia, ictiosis, malformación del sistema nervioso central, enfermedades cardíacas, anomalías trombocíticas y retraso del crecimiento. La confirmación diagnóstica se realiza mediante estudio genético. No existe tratamiento curativo, éste se basa en el control sintomático y la corrección de alteraciones iónicas y metabólicas. El pronóstico es malo, con supervivencia no mayor a dos años, por lo que es necesario el seguimiento interdisciplinario, incluyendo precozmente los cuidados paliativos.

**Palabras clave:** Artrogriposis  
Colestasis  
Síndrome de Fanconi  
Niño

1. Pediatra.

2. Prof. Adj. Unidad Académica Pediatría B. Facultad de Medicina. UDELAR.

3. Prof. Agda. Unidad Académica Pediatría B. Facultad de Medicina. UDELAR.

Unidad Académica Pediatría B. Facultad de Medicina. UDELAR.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflictos de intereses.

Se contó con el consentimiento de la familia para la publicación de este caso.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

Fecha recibido: 26 febrero 2024.

Fecha aprobado: 26 mayo 2024.

## Summary

**Introduction:** the arthrogyriposis, renal tubular dysfunction and cholestasis (arc) syndrome is a rare genetic disorder, with multisystem presentation and poor prognosis.

**Objectives:** the purpose of this paper is to describe the interdisciplinary diagnostic and therapeutic approach of a small infant with this syndrome.

**Clinical case:** 18 months, male. No perinatal history. Healthy parents, not consanguineous. At birth, talus valgus foot was confirmed, with no other dysmorphisms. First trimester malnutrition. Dry and peeling skin. Progressive cholestatic jaundice. Bile duct atresia and other obstructive causes, cystic fibrosis, as well as infectious, endocrinological and metabolic causes were ruled out. A genetic syndrome of familial intrahepatic cholestasis was suspected. ARC syndrome was confirmed by genetic study. At 7 months he developed Fanconi-type tubular renal dysfunction. An interdisciplinary approach and follow-up was carried out. He had multiple exacerbations of his tubulopathy, in the context of infections. He died after a year and 6 months in a new decompensation.

**Discussion:** the three signs that guide the clinical diagnosis of this syndrome are: arthrogyriposis, renal tubular dysfunction and cholestasis. It may be associated, less frequently, with ichthyosis, malformation of the central nervous system, heart disease, thrombocytic abnormalities and growth retardation. Diagnostic confirmation is carried out through genetic study. There is no curative treatment; it is based on symptomatic control and correction of ionic and metabolic alterations. The prognosis is poor, with survival of no more than 2 years, so interdisciplinary follow-up is necessary, including early palliative care.

**Key words:** Arthrogyriposis  
Cholestasis  
Fanconi syndrome  
Child

## Resumo

**Introdução:** a síndrome da artrogripose, disfunção tubular renal e colestase (ARC) é

uma doença genética rara, com apresentação multissistêmica e mau prognóstico.

**Objetivos:** descrever a abordagem diagnóstica e terapêutica interdisciplinar de um lactente pequeno com essa síndrome.

**Caso clínico:** 18 meses, sexo masculino. Sem história perinatal. Pais saudáveis, não consanguíneos. Ao nascimento foi confirmado pé tálus valgo, sem outros distormfismos. Desnutrição no primeiro trimestre. Pele seca e descamada. Icterícia colestática progressiva. Foram descartadas atresia de vias biliares e outras causas obstrutivas, fibrose cística, bem como causas infecciosas, endocrinológicas e metabólicas. Suspeitou-se de uma síndrome genética de colestase intra-hepática familiar. A síndrome ARC foi confirmada por estudo genético. Aos 7 meses desenvolveu disfunção renal tubular tipo Fanconi. Foi realizada abordagem e acompanhamento interdisciplinar. Teve múltiplas exacerbações da sua tubulopatia, no contexto de infecções. Faleceu após um ano e 6 meses em nova descompensação.

**Discussão:** os três sinais que norteiam o diagnóstico clínico desta síndrome são: artrogripose, disfunção tubular renal e colestase. Pode estar associada, menos frequentemente, a ictiose, malformação do sistema nervoso central, doenças cardíacas, anomalias trombocíticas e retardo de crescimento. A confirmação diagnóstica é realizada através de estudo genético. Não existe tratamento curativo; baseia-se no controle sintomático e na correção das alterações iônicas e metabólicas. O prognóstico é ruim, com sobrevida não superior a 2 anos, sendo necessário acompanhamento interdisciplinar, incluindo cuidados paliativos precoces.

**Palavras chave:** Artrogripose  
Colestase  
Síndrome de Fanconi  
Criança

## Introducción

El síndrome artrogriposis - disfunción renal - colestasis (ARC) es una rara afección multissistémica de causa genética, de herencia autosómica recesiva, debido a

mutaciones a nivel de los genes VPS33B o VIPAR<sup>(1-3)</sup>. Se presenta generalmente en poblaciones de origen asiático, predominando en Arabia Saudita y Pakistán, con casos esporádicos en todo el mundo<sup>(1-6)</sup>.

La prevalencia del síndrome ARC no ha sido definida, se han reportado menos de 100 casos en la literatura. Se estima que las dificultades en el reconocimiento del cuadro clínico llevan a un subdiagnóstico<sup>(7-11)</sup>. No han sido comunicados casos de este síndrome a nivel nacional.

El locus donde se ubican los genes implicados se encuentra en el cromosoma 15q26.1. Mutaciones de líneas germinales del gen VPS33B fueron identificadas por Gissen y colaboradores en 2004<sup>(3-5)</sup>. El gen VPS33B codifica proteínas fundamentales en las vías de tráfico vesicular intracelular, mientras que las proteínas codificadas por el gen VIPAR ejercen efectos pleiotrópicos sobre la polaridad y la distribución de estructuras proteicas de las membranas celulares. En conjunto estas proteínas aseguran una estructura celular normal<sup>(6,7)</sup>. Dichas proteínas se distribuyen a nivel de hígado, riñones, corazón, pulmones, cerebro, piel y músculos esqueléticos, lo que explica que los síntomas que ocasionan la presencia de estas mutaciones sean multisistémicos<sup>(4,6)</sup>. También se asocia a este síndrome la presencia de infecciones recurrentes, severa repercusión nutricional, disfunción plaquetaria y de la coagulación<sup>(5,8-11)</sup>.

El diagnóstico se realiza en base a las manifestaciones clínicas, la biopsia de órganos afectados y el análisis de las mutaciones en el estudio genético<sup>(7-11)</sup>.

Actualmente no existe tratamiento curativo. El tratamiento se basa en medidas de sostén que incluyen hidratación, suplementos nutricionales, tratamiento de la colestasis y acidosis renal, para mejorar la calidad de vida<sup>(7-11)</sup>. El síndrome ARC tiene una expectativa de vida que no supera el año en la mayoría de los casos, por lo que es necesario incorporar en forma precoz el abordaje en clave de cuidados paliativos analizando y acompañando los deseos y necesidades del niño y su familia<sup>(2-5)</sup>.

El objetivo de esta comunicación es describir el abordaje diagnóstico y terapéutico interdisciplinario de un lactante pequeño portador del síndrome ARC.

## Caso clínico

Paciente de sexo masculino, 18 meses, procedente de la zona este de Uruguay. Producto de primera gestación, embarazo bien controlado, sin complicaciones. Padres no consanguíneos, sanos. Término maduro de 40 semanas. Peso al nacer: 3.020 g (puntaje z peso/edad, P/E -0,69)\*, talla: 49,5 cm (puntaje z talla/edad,

T/E -0,2)\*, perímetro craneano: 34 cm (puntaje z perímetro cefálico/edad, PC/E -0,36)\*, vigoroso.

Se constató al examen físico durante la recepción neonatal: ausencia de dismorfias faciales, pie talo valgo, sin otras alteraciones articulares. Alta a las 48 horas de vida, peso 2.780 g, alimentado con pecho directo exclusivo. En los primeros controles pediátricos se constató mal ascenso ponderal, peso a los 8 días: 2.800 g (puntaje z P/E -1,54)<sup>1</sup>; 15 días: 2.820 g (puntaje z P/E -2,02)<sup>1</sup>; 28 días: 3.050 g (puntaje z P/E -2,62)<sup>1</sup>. Se diagnosticó desnutrición del primer trimestre, de probable etiología exógena, se apoyó la lactancia materna y se indicó preparado para lactantes al 13%. Se recibió el informe del cribado neonatal alterado para fibrosis quística, con dosificación de tripsina inmunorreactiva de 92 ng/ml (normal: menor a 47 ng/ml) y proteína asociada al páncreas de 1,6 ng/ml (esta proteína no se detecta en ausencia de enfermedad pancreática). Se repitieron estos estudios con resultados de 88 u/L y 8,49 ng/ml respectivamente. Se solicitó test del sudor en dos oportunidades, obteniendo una muestra insuficiente.

A lo largo del primer mes instaló ictericia progresiva, hipocolia y coluria. Considerando el resultado alterado de la pesquisa neonatal y la desnutrición, se planteó como causa probable de la colestasis neonatal la fibrosis quística. Se derivó a un centro de tercer nivel de atención con el objetivo de confirmar el diagnóstico e instaurar un tratamiento precoz.

Al ingreso, se destaca del examen físico: mal estado general, adelgazado, panículo ausente en abdomen y miembros. Piel seca, descamante, con signos de rascado. Ictericia generalizada. Polipnea superficial, no se auscultaron estertores a nivel pleuropulmonar. Examen cardiovascular normal. No se palpaban visceromegalias.

Estudios complementarios. Funcional hepático: bilirrubinas totales 11,97 mg/dl, bilirrubina directa 7 mg/dl, fosfatasa alcalina 3433 UI/L, aspartato aminotransferasa (AST) 62 UI/L y alanina aminotransferasa (ALT) 35 UI/L, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) 19 UI/L, proteínas totales 5,1 g/l, albúmina 3,2 g/l.

La ecografía abdominal fue normal. No se logró muestra para test de sudor. Se realizó estudio genético de 50 mutaciones para fibrosis quística, que fue negativo. Las serologías para hepatitis B, toxoplasmosis, citomegalovirus, herpes virus, virus varicela zóster, rubéola fueron negativas.

La dosificación de hormona estimulante de la tiroidea, cortisol basal y adrenocorticotropina fueron normales. Los niveles plasmáticos de alfa-1-antitripsina, alfa-fetoproteína y el análisis de aminoácidos en sangre y orina fueron normales. Esteatocrito: 18,6%

\*Calculador antropométrico: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. En: <https://www.seghnp.org/nutricional/>. Población de Referencia: OMS 2006-2007.

(valor normal 0% a 5%), prueba de Van de Kamer 1,8 g (valor normal en menores de 2 años: menor a 2 g), elastasa pancreática en materia fecal: 154 µg/g (valor normal: mayor a 200).

Se plantearon posibles síndromes genéticos: síndrome de Shwachman Diamond, síndrome de Johanson Blizzard, síndrome de Pearson, síndrome de Jeune, dada la asociación de insuficiencia pancreática exócrina y colestasis. Estos síndromes asocian alteraciones fenotípicas y paraclínicas características, no presentes en este paciente. La resonancia magnética de cráneo evidenció únicamente adelgazamiento del cuerpo calloso.

El ecocardiograma, la radiografía de columna y la evaluación oftalmológica fueron normales, alejando el planteo de síndrome de Alagille.

Se solicitó un panel de genes para búsqueda de colestasis familiar intrahepática progresiva. En el estudio genético se detectó la mutación: NM\_018668.4:c.940-2A>Gp.? en el gen VPS33B (cromosoma 15), que confirmó el diagnóstico de síndrome ARC.

Se estableció el contacto con el equipo de cuidados paliativos pediátricos (CPP) durante la evaluación diagnóstica, se definieron en conjunto con la familia directivas de adecuación del esfuerzo terapéutico (DAET), considerando como objetivos de los cuidados actuales: mantener el confort y la calidad de vida.

En cuanto al tratamiento, se realizó inicialmente un soporte nutricional enteral por gastroclisis mediante sonda nasogástrica (SNG) con hidrolizado de proteínas. Se inició tratamiento médico para la colestasis y la insuficiencia pancreática exócrina. No hubo respuesta al tratamiento de soporte nutricional enteral, por lo que se inició alimentación parenteral total, que se suspendió en pocos días por aumento de la colestasis.

A los 5 meses, en el contexto de una epistaxis leve, se constató un severo trastorno de la crasis (tiempo de protrombina: 37%, KPTT: incoagulable), que revirtió con la administración de vitamina K.

A los 7 meses de vida, consulta por vómitos reiterados, constatándose deshidratación severa, a nivel paraclínico: gasometría venosa: ph 7.33, PCO<sub>2</sub> 30 mmHg, HCO<sub>3</sub> 16,7 mmol/L, BE -10,1 mmol/L; ionograma: sodio 132 mmol/L, potasio 3,1 mmol/L, cloro 112,0 mmol/L, calcio 1,19 mmol/L. Azoemia 0,19 g/L, creatinemia 0,21 mg/dl, ácido úrico 2,6 mg/dL. Orina aislada: ligeramente turbia, vogel 2, densidad 1010, ph 7, proteinuria 0,98 g/L. No se realizó ionograma en orina. En este contexto y con planteo de acidosis tubular renal tipo Fanconi, se realizó la corrección de las alteraciones del equilibrio ácido-base y las disionías.

El niño presentó posteriormente varias hospitalizaciones en sala de cuidados moderados, la mayoría por infecciones respiratorias acompañadas de exacerbaciones de la acidosis tubular renal. A los 18 meses falleció hospitalizado durante una nueva exacerbación. Se contó con el consentimiento de la familia para la publicación de este caso.

## Discusión

El síndrome ARC es un trastorno infrecuente de causa genética que afecta principalmente el aparato locomotor, riñones e hígado<sup>(2,5,7,8,11)</sup>. Este síndrome manifiesta una variación fenotípica importante<sup>(8,11)</sup>. En este paciente se presentó con artrogriposis, colestasis leve, disfunción renal y severa afectación nutricional.

La artrogriposis objetivada desde el nacimiento por la presencia de pie valgo es una de las manifestaciones clínicas más típicas; en una revisión de 62 pacientes, solo no se detectó en dos casos<sup>(5)</sup>. Se presenta con malformaciones a nivel articular, como desviación radial de la muñeca, dislocación de la articulación de la cadera, contractura en flexión de la articulación de la rodilla, pie cavo valgo, atrofia muscular, entre otras. También se pueden observar osteopenia y fracturas patológicas<sup>(8,10)</sup>. Si bien la artrogriposis representa una de las manifestaciones más evidentes del síndrome, se han descrito casos que no la presentan<sup>(11)</sup>.

Una característica frecuente del síndrome ARC es la colestasis neonatal, que tiene la distinción de presentarse con niveles bajos o normales de GGT y niveles normales o levemente elevados de AST y ALT<sup>(1,8,11)</sup>. En las biopsias hepáticas se describe escasez de conductos biliares, transformación de células gigantes, depósito de tapón biliar o lipofusina y fibrosis portal en la mayoría de los casos<sup>(1,2,3,5,8,11)</sup>. La presencia de GGT en niveles normales y habiéndose descartado causas anatómicas, infecciosas, trastornos metabólicos y fibrosis quística, condujo la sospecha de un síndrome colestásico familiar, también conocidas como colestasis intrahepáticas familiares progresivas<sup>(12)</sup>. Éstas engloban una serie de enfermedades en las que mutaciones de novo o de herencia autosómica recesiva en los genes de los sistemas de transporte de membrana canalicular de los hepatocitos determinan la alteración en la formación de la bilis<sup>(12)</sup>. La evolución de la colestasis fue favorable con el tratamiento médico instituido, regularizando progresivamente los valores de laboratorio.

El tercer componente del síndrome ARC es la disfunción renal que se presenta en forma de síndrome de Fanconi. Las alteraciones analíticas incluyen disturbios hidroelectrolíticos (hiponatremia, hipopotasemia, hipercloremia) y del equilibrio ácido-base (acidosis

**Tabla 1.** Manifestaciones clínicas y paraclínicas más frecuentes en niños con síndrome de artrogriposis, disfunción tubular renal y colestasis (ARC).

Anomalías del aparato locomotor	Afectación renal	Afectación hepática	Otras manifestaciones
Artrogriposis. Atrofia muscular, desviación radial de la muñeca, luxación de ambas articulaciones coxofemorales, contractura en flexión de las articulaciones de la rodilla y pie cavo valgo.	Disfunción tubular renal. Síndrome de Fanconi. Hiponatremia, hipopotasemia, acidosis metabólica hiperclorémica, glucosuria, aminoaciduria, fosfatúria, proteinuria.	Ictericia colestásica y hepatomegalia. Niveles bajos o normales de GGT, niveles normales o levemente elevados de ALT.	Dismorfias faciales Punte nasal plano, nariz aguileña, micrognacia, orejas de implantación baja y microcefalia.  Ictiosis.
Osteopenia y fracturas patológicas.	Diabetes insípida nefrogénica.  Nefrocalcinosis, riñones pequeños o displásicos.		Desnutrición severa.  Malformaciones del sistema nervioso central y cardíacas.  Alteraciones en la biosíntesis de los gránulos $\alpha$ de las plaquetas.

GGT: gamma-glutamyl transpeptidasa; ALT: alanina aminotransferasa.

metabólica) asociadas a pérdidas de solutos (glucosa, aminoácidos, fósforo y proteinuria). Frecuentemente puede asociar diabetes insípida nefrogénica en más del 50% de los casos<sup>(4-8,11,13-19)</sup>. Durante el transcurso de enfermedades intercurrentes la acidosis tubular renal suele exacerbarse, como ocurrió en este caso<sup>(5,15-19)</sup>. La ecografía renal puede mostrar nefrocalcinosis y riñones displásicos pequeños. En la biopsia renal se puede observar inflamación aguda y crónica del intersticio, reacción de células gigantes multinucleadas, esclerosis focal, segmentaria o global de algunos glomerulos, distorsión tubular y nefrocalcinosis<sup>(17,19)</sup>. La disfunción tubular renal suele presentarse en los primeros meses de vida, al igual que en este caso<sup>(8,15,17,19)</sup>.

La desnutrición severa fue un elemento muy relevante en este paciente, a pesar del tratamiento intensivo. La magnitud del fallo de medro en este síndrome excede lo esperado para el grado de disfunción hepática e intestinal. El hallazgo de proteínas de membrana mal ubicadas a nivel hepático puede sugerir la posibilidad de una alteración global que lleve a malabsorción intestinal y afectación renal. Se requiere una mayor investigación que aporte evidencias para mejorar el soporte nutricional en estos pacientes<sup>(5,6,7,16)</sup>.

Dentro de las otras manifestaciones que acompañan al síndrome ARC, el paciente presentaba hiperqueratosis con descamación generalizada y prurito, constituyendo una ictiosis síndrómica. Esta afectación mejoró progresivamente con tratamiento tópico con emolientes e hidratantes<sup>(20,21)</sup>.

También se reportan en este síndrome malformaciones a nivel del sistema nervioso central, cardiovas-

cular y dismorfias faciales<sup>(2,8,11-14)</sup>. Este lactante presentaba a nivel del sistema nervioso central únicamente adelgazamiento del cuerpo calloso. No se constataron malformaciones cardíacas ni dismorfias.

La literatura describe, asociado al ARC, la presencia de alteraciones en la biosíntesis de los gránulos  $\alpha$  de las plaquetas<sup>(22,23)</sup>. Esta alteración no se pudo demostrar en este paciente. Sí presentó alteraciones de la crisis que revirtieron tras la administración de vitamina K, por lo que se adjudicaron a malabsorción intestinal. En la tabla 1 se presentan las manifestaciones clínicas y paraclínicas más frecuentes en niños con síndrome ARC.

Como en la mayoría de los pacientes se constatan defectos de la coagulación, las biopsias de riñón o hígado conllevan un alto riesgo de hemorragia, por lo que frecuentemente no se realizan. Por lo tanto, la presentación clínica junto con el análisis de secuenciación de VPS33B y VIPAR constituyen la estrategia de diagnóstico en la mayoría de los casos<sup>(1,5,23)</sup>. El diagnóstico en este paciente se confirmó a los 4 meses de vida mediante estudio genético con el hallazgo de una variante patogénica del gen VPS33B localizado en el cromosoma 15. En los últimos años se han publicado casos con esta y nuevas mutaciones del gen VPS33B que contribuirán a un mayor conocimiento de esta enfermedad<sup>(24-26)</sup>. Luego de la confirmación se brindó asesoramiento genético.

Según refiere la literatura la mayoría de los casos reportados de este síndrome no sobreviven más allá de los primeros 2 años de vida<sup>(4,5,6,8,11,26)</sup>. Por este motivo, se realizó el contacto con el equipo interdisciplinario

de CPP. Mediante sucesivas entrevistas se trabajó con la familia en la comprensión de la enfermedad y su pronóstico. Luego de analizar las características de la enfermedad y su pronóstico (imposibilidad de curación o mejoría) y los deseos de la familia (mantener el confort y la calidad de vida), en conjunto con todos los profesionales de la salud involucrados y su familia, se establecieron las DAET<sup>(27-29)</sup>. Se realizó tratamiento para el control de síntomas molestos y se entrenó en los cuidados para otorgar un alta segura. Se mantuvieron controles ambulatorios en policlínica y visitas domiciliarias. Se acompañó al niño y su familia en cada hospitalización, contribuyendo a la articulación del equipo interdisciplinario integrado por su pediatra tratante, gastroenterólogo, nefrólogo, genetista, licenciados y auxiliares de enfermería. La buena comunicación entre todos los actores posibilitó un adecuado acompañamiento hasta el fin de la vida, continuando con el seguimiento del duelo.

## Conclusiones

El síndrome ARC es un trastorno genético raro de presentación multisistémica y mal pronóstico. Conocer sus manifestaciones clínicas y paraclínicas más frecuentes permite planificar el abordaje diagnóstico y terapéutico interdisciplinario que contemple todos los problemas y necesidades del niño y su familia incluso en las etapas finales de la vida.

## Referencias bibliográficas

- Zhou Y, Zhang J. Arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome: from molecular genetics to clinical features. *Ital J Pediatr* 2014; 40:77. doi: 10.1186/s13052-014-0077-3.
- 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; 2018:bcr2017223715. doi: 10.1136/bcr-2017-223715.
- Jang J, Kim K, Kim G, Yu E, Lee J, Park Y, et al. Clinical characteristics and VPS33B mutations in patients with ARC syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48(3):348-54. doi: 10.1097/mpg.0b013e31817fcb3f.
- Lee M, Suh C, Shin J, Lee J, Lee Y, Eun B, et al. A novel VPS33B variant Identified by exome sequencing in a patient with arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2019; 22(6):581-7. doi: 10.5223/pghn.2019.22.6.581.
- 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(3):396-409. doi: 10.1007/s00439-006-0232-z.
- Hanley J, Dhar D, Mazzacava F, Fiadeiro R, Burden J, Lyne A, et al. Vps33b is crucial for structural and functional hepatocyte polarity. *J Hepatol* 2017; 66(5):1001-11. doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.001.
- Thompson R. Síndromes colestáticos familiares. *Ann Nestlé (Esp)* 2008; 66(2):121-6.
- Ilhan O, Ozer E, Ozdemir S, Akbay S, Memur S, Kanar B, et al. Síndrome de artrogriposis, disfunción tubular renal y colestasis: causa de colestasis neonatal: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2016; 114(1):e9-e12. doi: 10.5546/aap.2016.e9.
- Tajik P, Goudarizan A, Pourzahabi Z. A 45-day-old infant: a case report of Arthrogryposis-Renal Dysfunction-Cholestasis (ARC) syndrome. *Nephro Urol Mon* 2019; 11(3):e90091. doi: 10.5812/numonthly.90091.
- Taha D, Khider A, Cullinane A, Gissen P. A novel VPS33B mutation in an ARC syndrome patient presenting with osteopenia and fractures at birth. *Am J Med Genet A* 2007; 143A(23):2835-7. doi: 10.1002/ajmg.a.32051.
- Meleán G, Pereyra L, Castro L, Mendoza A. Síndrome ARC en 4 hermanos de origen aymara provenientes de comunidades circundantes al lago Titicaca: reporte de cuatro casos. *Cuad Hosp Clín* 2007; 52(2):59-61. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1652-67762007000200009&lng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762007000200009&lng=es). [Consulta: 12 febrero 2023].
- Fernández L, Frauca E. Colestasis en el lactante. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2023; 1:341-60.
- Mutlu M, Aslan Y, Aktürk F, Çakır M, Erduran E, Kalyoncu M. ARC syndrome. *Turk J Pediatr* 2017; 59(4):487-90. doi: 10.24953/turkjped.2017.04.019.
- Duong M, Rose C, Reidy K, Del Rio M. An uncommon case of arthrogryposis, renal dysfunction, and cholestasis (ARC) syndrome and review of the renal involvement: Answers. *Pediatr Nephrol* 2020; 35(2):249-51. doi: 10.1007/s00467-019-04338-z.
- Bull L, Mahmoodi V, Baker A, Jones R, Strautnieks S, Thompson R, et al. VPS33B mutation with ichthyosis, cholestasis, and renal dysfunction but without arthrogryposis: incomplete ARC syndrome phenotype. *J Pediatr* 2006; 148(2):269-71. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.10.005.
- Holme A, Hurcombe J, Straatman A, Inward C, Gissen P, Coward R. Glomerular involvement in the arthrogryposis, renal dysfunction and cholestasis syndrome. *Clin Kidney J* 2013; 6(2):183-8. doi: 10.1093/ckj/sfs182.
- Rosales A, Mhibik M, Gissen P, Segarra O, Redecillas S, Ariceta G. Severe renal fanconi and management strategies in arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis syndrome: a case report. *BMC Nephrol* 2018; 19(1):144. doi: 10.1186/s12882-018-0926-1.
- Melgosa M, Lucas J. Enfermedades renales más frecuentes en el periodo neonatal. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2022; 1:233-52.
- Arhan E, Yusufoglu A, Sayli T. Arc syndrome without arthrogryposis, with hip dislocation and renal glomerulocystic appearance: a case report. *Eur J Pediatr* 2009; 168(8):995-8. doi: 10.1007/s00431-008-0860-5.
- Vega N, Aranibar L. Ictiosis hereditaria: desafío diagnóstico y terapéutico. *Rev Chil Pediatr* 2016; 87(3):213-23. doi: 10.1016/j.rchipe.2015.07.025.
- Eastham K, McKiernan P, Milford D, Ramani P, Wyllie J, van't W, et al. ARC syndrome: an expanding range of phenotypes. *Arch Dis Child* 2001; 85(5):415-20. doi: 10.1136/adc.85.5.415.
- Chen C, Lo R, Urban D, Pluthero F, Kahr W.  $\alpha$ -granule biogenesis: from disease to discovery. *Platelets* 2017; 28(2):147-54. doi: 10.1080/09537104.2017.1280599.
- Kim S, Chang H, Song J, Koh H, Han S. Agranular platelets

as a cardinal feature of ARC syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32(4):253-8. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181c3a8d0.

24. Gissen P, Johnson C, Morgan N, Stapelbroek J, Forshe W, Cooper W, et al. Mutations in VPS33B, encoding a regulator of SNARE-dependent membrane fusion, cause arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome. *Nat Genet* 2004; 36(4):400-4. doi: 10.1038/ng1325.

25. Agakidou E, Agakidis C, Kambouris M, Printza N, Farini M, Vourda E, et al. A novel mutation of VPS33B gene associated with incomplete arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis phenotype. *Case Rep Genet* 2020; 2020:8872294. doi: 10.1155/2020/8872294.

26. Zhu Y, Chen D. Two novel mutations in VPS33B gene cause a milder ARC syndrome with prolonged survival in a 12-year-old patient: case report. *Front Pediatr* 2022; 10:1041080. doi: 10.3389/fped.2022.1041080.

27. Pereira I, Koziol S, Mauvezin J, Notejane M, Bernadá M.

Directivas de adecuación del esfuerzo terapéutico en niños: experiencia de la Unidad de Cuidados Paliativos Pediátricos del Centro Hospitalario Pereira Rossell 2009- 2015. *Rev Méd Urug* 2017; 33(1):24-33.

28. Basu M, Partin L, Revette A, Wolfe J, DeCoursey D. Clinician identified barriers and strategies for advance care planning in seriously ill pediatric patients. *J Pain Symptom Manage* 2021; 62(3):e100-11. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2021.03.006.

29. Bernadá M, Notejane M. Planificación avanzada del cuidado y adecuación del esfuerzo terapéutico en Pediatría. *Fundamento y procedimiento. Arch Pediatr Urug* 2022; 93(1):e603. doi: 10.31134/AP.93.1.18.

**Correspondencia:** Dra. Karina Machado.  
Correo electrónico: kmachado30@gmail.com

#### Disponibilidad de datos

El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio NO se encuentra disponible en repositorios de acceso libre.

#### Contribución de los autores

Todos los autores de este manuscrito participaron en la concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción y revisión crítica. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito y asumen la responsabilidad por el contenido del artículo.

Amanda Bermúdez, ORCID 0009-0005-5848-193X.  
Martín Notejane, ORCID 0000-0003-3834-0724.  
Karina Machado, ORCID 0000-0003-0283-7851.