

A PROPOS D'UN CAS

ARC syndrome et plaquettes grises : A propos d'un cas

Observation of gray platelets in the context of ARC syndrome : About a case

Wided Maatamri¹
Bassem Hajlaoui¹
Manel Bellala²,
Amina Bouatay¹
Sondes Hizem¹
Nebiha Mahdaoui²
Mondher Kortas¹

¹ Laboratoire d'hématologie CHU
Farhat Hached, Sousse, Tunisie
² Service de néonatalogie CHU
Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Auteur correspondant :
Dr Wided maatamri

Adresse :
Laboratoire d'hématologie
CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Courriel :
maatamriwided@gmail.com

Résumé

L'arthrogrypose- atteinte rénale-cholestase (ARC) syndrome est une maladie multi-systémique rare, de transmission autosomale récessive et d'évolution rapidement létale en période néonatale. Elle est due à la mutation du gène *VPS33B* ou *VIPAR*. La triade classique associe une arthrogrypose, une tubulopathie proximale et un ictère cholestatique à gammaglutamyltransférase normale. La dénutrition par malabsorption rénale, les infections récurrentes et le syndrome hémorragique aggravent le pronostic vital. Une anomalie fonctionnelle des plaquettes est souvent associée à ce syndrome, secondaire à un déficit en granules alpha, qui confère à ces plaquettes un aspect de plaquettes grises. Nous rapportons une nouvelle observation de ce syndrome chez un nouveau-né issu de parents consanguins. Un ictère cholestatique sans cytolyse hépatique a été découvert à l'âge de 20 jours. L'évolution clinique a été marquée par une mauvaise prise pondérale, une arthrogrypose avec une amyotrophie des membres associée à une ichtyose légère. La survenue de plusieurs épisodes d'infections récidivantes et d'hématémèse a révélé une tubulopathie proximale et une atteinte fonctionnelle des plaquettes. Un frottis sanguin coloré au May Grunwald Giemsa a été réalisé en l'absence de thrombopénie et a objectivé un aspect agranuleux des plaquettes évoquant les plaquettes « grises ». L'exploration de l'hémostase primaire a révélé un allongement du temps d'occlusion plaquettaire. En revanche, aucune anomalie du facteur vonWillebrand n'a été détectée, orientant vers une thrombopathie, fréquemment associée à ce syndrome. Le diagnostic de l'ARC syndrome a été évoqué sur des données cliniques complexes et facilité par l'analyse morphologique des plaquettes sur frottis sanguin.

Mots clés : arthrogrypose, atteinte rénale, cholestase, ARC syndrome, plaquettes grises, rapport de cas

Abstract

Arthrogryposis-renal damage-cholestasis (ARC) syndrome is a rare multi-systemic disease, autosomal recessive transmission and rapidly lethal in the neonatal period. It is due to the mutation of the *VPS33B* or *VIPAR* gene. The classic triad associates arthrogryposis, proximal tubulopathy and cholestatic jaundice with normal gammaglutamyltransferase. Malnutrition due to renal malabsorption, recurrent infections and hemorrhagic syndrome worsen the vital prognosis. A functional abnormality of the platelets is often associated with this syndrome, secondary to a deficiency in alpha granules which gives these platelets a « grey platelet » appearance. We report a new observation of this syndrome in a newborn from consanguineous parents. Cholestatic jaundice without hepatic cytolysis was discovered at the age of 20 days. The clinical course was marked by poor weight gain, arthrogryposis with limb amyotrophy associated with mild ichthyosis. Several episodes of recurrent infections and hematemeses revealed proximal tubulopathy and functional platelet damage. A blood smear stained with May Grunwald Giemsa was performed in the absence of thrombocytopenia and showed an agranular appearance of the platelets reminiscent of «grey» platelets. Primary hemostasis examination revealed a prolonged platelet occlusion time. But no von Willebrand factor abnormality was detected, pointing to a thrombopathy, frequently associated with this syndrome. The diagnosis of ARC syndrome was based on complex clinical data and facilitated by morphological analysis of platelets on blood smears.

Keywords: arthrogryposis, renal dysfunction, cholestasis, ARC syndrome, gray platelets, case report

INTRODUCTION

L'Arthrogrypose- atteinte rénale- cholestase (ARC) syndrome est une maladie génétique exceptionnelle (<1cas /1000000) qui peut être létale en période néonatale (1). Ce syndrome, cliniquement complexe, peut toucher le foie, le rein, la peau, le système nerveux central et le système musculo-squelettique (2). Il se caractérise par une triade classique à savoir une arthrogrypose, un dysfonctionnement tubulaire rénal (acidose tubulaire voire un syndrome de Fanconi complet), des anomalies hépatiques de type cholestase et hypoplasie des conduits biliaires interhépatiques. Les cas d'ARC syndrome rapportés dans la littérature, décrivent un déficit en granules alpha plaquettaires qui se traduit par la coloration anormale des plaquettes et de l'absence de granulations azurophiles (1).

Nous rapportons une nouvelle observation d'un ARC syndrome de révélation néo-natale pour laquelle l'analyse morphologique des plaquettes a permis d'appuyer le diagnostic.

Observation

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe masculin, issu de parents consanguins de 2^{ème} degré, avec comme antécédent familial, un décès dans la fratrie d'une sœur à l'âge de cinq mois dans un contexte d'ictère cholestatique, d'infection urinaire et virale avec une ichtyose. Notre patient est né par césarienne à un terme de 34 semaines d'aménorrhée d'une grossesse gémellaire bi choriale bi-amniotique. La césarienne a été indiquée pour un utérus bicatriciel et une prééclampsie. Il a eu un Apgar à 9/10 et a été hospitalisé dès la naissance au service de néonatalogie pour la prise en charge d'un retard de croissance intra-utérin modéré (un poids de naissance de 1850g, un périmètre crânien de 33cm et une taille de 43cm) sans autres signes associés. L'évolution a été marquée par l'apparition d'un ictère à J20 de vie, secondaire à une cholestase hépatique sans hépatosplénomégalie, associé une hyperbilirubinémie directe et des gamma-glutamyltransférases normales (γGT) sans cytolysé hépatique (Tableau 1).

Tableau 1: Paramètres biologiques du patient durant l'hospitalisation

Variabiles	J5	J20	J60	J90	Normes
Sodium	138	136	137	136	136-146 mmol/L
Potassium	3,72	3,64	4,15	3,64	3,6-4.6 mmol/L
Calcium	2,35	2,23	2.4	2,23	2-2,5 mmol/L
γGT		23	26	42	10-50 UI/L
PAL		812	1730	1670	35-140 UI/L
ALAT		9	82		<40UI/L
ASAT		21	94		<35 UI/L
Urée	2,97	5,5	3,5	3,56	2,5-7,5 mmol/L
Créatinine	64	25	20	10	54-115 mmol/L
BT	142	369	204	248	<17 μmol/L
BD	17,7	180	111	138	<5 μmol/L
CRP	<5		26	24	<6 mg/L
TSH		17			0,25-4,5 mUI/L
T4 libre		15,2			7-19 pg/ml
AFP		1707			<7 ng/ml
Globules blancs (Giga/L)	4,9		19,7	12,3	5-1,4 Giga/L
Hémoglobine	13,4		7,2	10,4	9-14g/dl
Plaquettes (Giga/L)	244		318	284	150-400 Giga/L
Groupe sanguin	A positif				

ALAT: Alanine aminotransférases, AFP: Alpha foetoprotéine, ASAT: Aspartate aminotransférases, BD: Bilirubine directe, BT: Bilirubine totale, CRP: Protéine C réactive, γGT: Gamma-glutamyl transférase, PAL: Phosphatases alcalines, TSH: Thyroid stimulating hormon, T4: Thyroxine 4

Le bilan étiologique a montré des sérologies TORSCH négatives (Toxoplasma Gondii, rubéole, cytomégalovirus et virus herpès simplex), un examen ophtalmologique normal, une échographie transfontanellaire et abdominale normales (pas de signes d'atrésie des voies biliaires hépatiques). L'échographie cardiaque a montré

un petit canal artériel avec un foramen ovale perméable. Le screening urinaire, la chromatographie des acides aminés et des acides organiques ainsi que le dosage des acides biliaires n'ont pas montré d'anomalies. Le nouveau-né a été mis sous traitement par l'acide ursodésocholique associé à la supplémentation vitaminique

avec une nutrition entérale continue hypercalorique. L'examen clinique à J40 de vie a révélé une mauvaise prise pondérale, une arthrogrypose avec une amyotrophie des membres associée à une ichtyose légère (Figure 1). L'évolution a été marquée par la survenue de plusieurs épisodes d'infections associées aux soins avec des septicémies à staphylocoques (*hominis*, *xylosus*, *warneri*, *epidermidis*) (à J7, J10, J33 et J95 de vie) et à *Candida tropicalis* (J21 et J75). Devant une mauvaise prise pondérale, une hyponatrémie à 129 mmol/L avec une fonction rénale normale et une acidose métabolique récidivante, un bilan tubulaire a été pratiqué. Il a objectivé une tubulopathie proximale avec un pH urinaire à 6, une osmolarité sanguine diminuée (276 mmol/L) et une osmolarité urinaire normale, une densité urinaire à 1,030, une natriurèse abaissée variant de 20 à 60mmol/L, sans calciurie, associée à une phosphaturie,



Figure 1: Traits dysmorphiques : arthrogrypose associée à amyotrophie des membres et une ichtyose.

L'étude de l'hémostase primaire a été pratiquée devant les épisodes d'hématémèse, et a objectivé un allongement du temps d'occlusion plaquettaire automatisé

des traces de glycosurie et de protéinurie. Un bilan thyroïdien, réalisé devant des marbrures cutanées, a montré une hypothyroïdie périphérique (TSH=17 mUI/L) nécessitant la mise sous L-thyroxine. Il a présenté au cours de son hospitalisation des épisodes d'hématémèse nécessitant la transfusion sanguine de 10 culots globulaires à J16, J29, J37, J44, J80, J88, J94 et J100 de vie. Devant les antécédents familiaux et le tableau clinique associant cholestase, susceptibilité aux infections, tubulopathie proximale, arthrogrypose et hypothyroïdie, le diagnostic d'ARC syndrome a été évoqué. Une numération de la formule sanguine a été pratiquée à J74 de vie à la recherche de plaquettes grises. La numération des plaquettes s'est révélée normale et l'examen du frottis sanguin coloré au May Grünwald Giemsa (MGG) a montré des plaquettes de taille hétérogène, à cytoplasme agranuleux rappelant l'aspect des plaquettes grises (Figure 2).

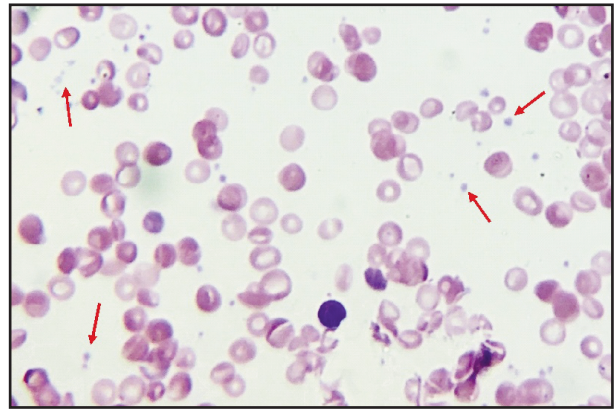


Figure 2: Frottis sanguin coloré au May Grünwald Giemsa: Aspect agranuleux et pâle des plaquettes.

(PFA100®) sur les deux cartouches : collagène/épinéphrine et collagène/adénosine triphosphate (ADP) (Tableau 2). Le diagnostic d'une maladie de Willebrand

Tableau 2: Résultats des tests d'hémostase

Variables	Résultat	Norme
Plaquettes	320 Giga/L	150-400 Giga/L
VPM	8,4 fl	8-10 fl
Aspect des plaquettes	Plaquettes grises sur frottis coloré au MGG	Plaquettes ayant des granulations azurophiles
TQ	12,6s	115-13,5s
TCA	34,2s	<32 s
FVIII :C	120%	60-120%
VWF:RCo	62,5%	50-150%
VWF:Ag	74%	50-150%
PFA100®		
Collagène/Epinéphrine	189s	61-108s
Collagène/ADP	101s	48-65s
Hématocrite	31,9%	28-42%

ADP: Adénosine di phosphate, FVIII :C : Activité du facteur antihémostatique A, Nbre : Nombre, s: seconde, PFA :Platelet Function Analyzer , TCA : Temps de céphaline et activateur, TQ : Temps de Quick, VPM : Volume plaquettaire moyen, VWF:Ag : dosage antigénique du facteur vonWillebrand, VWF:RCO : Activité cofacteur à la ristocétine du facteur vonWillebrand.

a été écarté devant une activité cofacteur à la ristocétine (FVW/RCo) et un dosage antigénique du facteur von Willebrand (FVW:Ag) normaux. Les tests de coagulation n'ont pas montré d'anomalies.

L'étude des glycoprotéines plaquettaires par cytométrie en flux et la biologie moléculaire n'ont pas été réalisées.

DISCUSSION

L'ARC syndrome est une maladie autosomale récessive rare qui a été observée pour la première fois en 1973 par Christian Nézelof chez des descendants d'un mariage consanguin (3). Elle est hétérogène sur le plan génétique et liée à un défaut de *VPS33B* ou *VIPAR* (*VPS33B*-interacting protein, apical-basolateral polarity regulator) (1). La plupart des cas signalés concernaient des nourrissons pakistanais, mais également quelques cas ont été décrits en Arabie saoudite, en Turquie, à Oman, en Afrique du Nord, en Italie, en Asie et au Portugal. La fréquence semble plus importante au sein des populations à forte endogamie et il semble que certains patients meurent sans avoir été diagnostiqués (4, 5). Il n'existe actuellement pas de données disponibles sur l'incidence de l'ARC syndrome en Tunisie et il semble que cette pathologie soit sous diagnostiquée en Tunisie et dans le monde vue sa rareté. En ce qui concerne notre patient, l'hypothèse d'une maladie métabolique congénitale a été évoquée devant l'hypotrophie à la naissance, la consanguinité des parents et le décès dans la fratrie à l'âge de 5 mois dans un tableau d'ictère cholestatique. Le diagnostic a été confirmé par l'apparition des signes évocateurs de l'ARC syndrome et la présence de plaquettes grises sur frottis sanguin.

Ce syndrome se caractérise par un ensemble de manifestations cliniques complexes témoignant de l'atteinte de plusieurs organes (foie, rein, muscles, système nerveux central, peau tube digestif, moelle osseuse). La triade clinique classique de l'ARC syndrome a été d'apparition précoce chez notre patient (avant l'âge de 3 mois) avec des malformations non détectées à la naissance. L'ictère cholestatique a été la manifestation clinique prédominante de ce syndrome suivi d'infections successives et d'épisodes d'acidose métabolique révélant une tubulopathie proximale. L'hypotrophie musculaire, l'ichtyose et l'arthrogrypose ont été d'apparition plus tardive, retardant le diagnostic d'ARC syndrome chez notre patient.

L'arthrogrypose est le premier symptôme évoquant l'ARC syndrome et se manifeste par un éventail de signes cliniques, notamment l'hypotrophie musculaire, la déviation radiale du poignet, la luxation des deux articulations de la hanche, la contracture en flexion des articulations du genou et le calcanéovalgus (6). Les anomalies musculo-squelettiques sont présentes durant les pre-

mières semaines de vie mais sont de diagnostic difficile. L'observation de l'ictère cholestatique et l'hépatomégalie sont les symptômes les plus communs de l'ARC syndrome. Des taux diminués ou normaux de γ GT et des taux légèrement élevés de transaminases sans obstruction biliaire ont été décrits chez la plupart des patients atteints de l'ARC syndrome. Il est maintenant établi que la cholestase à faible taux de γ GT est l'un des traits clés de l'ARC syndrome. Chez notre patient, l'ictère cholestatique a été inaugural avec un taux normal de γ GT, mais devant l'absence de la triade clinique à la naissance et la rareté de cette étiologie dans l'ictère néonatal (3%) (7), l'ARC syndrome n'a pas été évoqué à l'admission.

C'est à la suite de la survenue d'infections à répétitions et la mise en évidence d'une tubulopathie proximale associée à l'apparition d'une amyotrophie des membres que le diagnostic a été évoqué. Cette tubulopathie se manifeste par une acidose tubulaire rénale, un diabète insipide néphrogénique, une glycosurie, une aminoacidurie et une phosphaturie, observés chez la majorité des patients atteints de ce syndrome et chez notre patient (8, 9). Les autres signes fréquemment retrouvés dans l'ARC syndrome sont l'ichtyose, les anomalies morphologiques et fonctionnelles des plaquettes, les anomalies cardiovasculaires et les infections récurrentes (6).

Plusieurs auteurs ont suggéré que la présence de plaquettes agranulaires est considérée également comme un critère crucial de ce syndrome. Il a l'avantage d'être réalisé sur un prélèvement non invasif et permet d'orienter vers un ARC syndrome plutôt qu'un autre désordre métabolique en particulier quand la recherche de la mutation du gène *VPS33B* n'est pas possible (10).

Il s'avère que les patients atteints d'ARC syndrome peuvent présenter des saignements excessifs après une procédure invasive telle qu'une biopsie du foie ou du rein, ce qui peut être associé à une morbidité et une mortalité importante. Devant une numération plaquettaire normale, il s'avère difficile pour les cliniciens de reconnaître et de prendre en charge de manière appropriée les risques hémorragiques chez les personnes atteintes de cette maladie (5). Le diagnostic de l'ARC syndrome est avant tout clinique mais il est souvent évoqué tardivement du fait de son extrême rareté. L'expertise du cytologiste permet d'émettre cette hypothèse diagnostique (6).

La survenue d'hématémèse de forte abondance chez notre patient, nécessitant des transfusions sanguines répétées, a incité les cliniciens à rechercher des anomalies plaquettaires sur frottis sanguin. Les plaquettes, en nombre normal, étaient de taille très hétérogène et agranuleuses sur frottis sanguin coloré au MGG. Cet aspect est similaire sur un prélèvement citraté. Il faut rappeler que des plaquettes grises peuvent être retrouvées de façon artefactuelle sur le frottis sanguin : l'activation du

prélèvement *in vitro* entraîne le relargage du contenu des granules plaquettaires. Ce phénomène est secondaire aux difficultés de prélèvements et à l'hypercoagulabilité physiologique du nouveau-né. Il est donc indispensable de contrôler ces anomalies morphologiques sur un deuxième prélèvement veineux ou capillaire (10).

Après vérification de l'aspect de plaquettes grises sur un autre prélèvement, une exploration de l'hémostase primaire a été réalisée. Elle a permis d'orienter le diagnostic vers une thrombopathie devant un allongement des temps d'occlusion plaquettaire sur les deux cartouches : collagène/épinéphrine et collagène/ADP, et un dosage normal de VWF:Ag et VWF:RCo. Il s'agit vraisemblablement d'un déficit en granules α , responsable de l'aspect pâle des plaquettes. Ce déficit a été décrit par plusieurs études utilisant la microscopie électronique et associant un échec de la détection à la fois des facteurs solubles des granules α et de la P-sélectine liée à la membrane dans les lysats plaquettaires. Ceci est en faveur d'une absence de membrane des granules α (10). Des explorations supplémentaires sont nécessaires pour explorer la nature du défaut sous-jacent du dysfonctionnement plaquettaire. Il peut s'agir d'un défaut granulaire plaquettaire combiné plutôt qu'un seul isolé. Ceci peut s'expliquer par le rôle du défaut moléculaire sous-jacent dans la biogenèse et le trafficking intracellulaire des granules plaquettaires chez les patients atteints de l'ARC

syndrome (5). Le *VPS33B* semble nécessaire pour la production des membranes des granules α et agit très probablement à un stade précoce où un précurseur de granule est formé (6,11).

Des essais thérapeutiques utilisant une prophylaxie en continu par l'acide ϵ -Amin caproïque, en plus des transfusions prophylactiques des plaquettes, ont permis d'augmenter la survie globale des patients atteints d'ARC syndrome ainsi que leur qualité de vie (12).

Une meilleure compréhension de la physiopathologie de ce trouble est d'une importance vitale pour le développement d'un schéma thérapeutique approprié.

La recherche de ces anomalies de signalisation n'a pas été effectuée pour ce patient par manque de moyens disponibles pour la détection spécifique des différentes mutations responsables de ce syndrome.

CONCLUSION

Devant la rareté et la complexité du tableau clinique de l'ARC syndrome, il faut rappeler l'importance de l'observation de la morphologie plaquettaire qui reste un élément-clé pour orienter le diagnostic. Néanmoins, la recherche des anomalies moléculaires a une importance non seulement dans le diagnostic de l'ARC syndrome mais également dans le diagnostic prénatal ou préimplantatoire chez les familles concernées.

Conflits d'intérêts : aucun conflit d'intérêt

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Giraud A, Ramond F, Cremillieux C, Touraine R, Patural H, Stephan J-L. Le phénotype complexe du syndrome ARC : une nouvelle observation. Archives de Pédiatrie. 2017;24(2):131-4.
2. Mutlu M, Aslan Y, Aktürk-Acar F, Çakır M, Erduran E, Kalyoncu M. ARC syndrome. Turk J Pediatr. 2017;59(4):487-90.
3. Nezelof C, Dupart MC, Jaubert F, Eliachar E. A lethal familial syndrome associating arthrogryposis multiplex congenita, renal dysfunction, and a cholestatic and pigmented liver disease. J Pediatr. 1979; 94(2):258-60.
4. Türkmenoğlu Y, Acar Y, Özdemir FC, Singer R, Berdeli A, Servet EA . A Rare Case of Cholestasis: Arthrogryposis, Renal Tubular Disorder and Cholestasis Syndrome. J Pediatr Res 2018;5(3):161-3. doi:10.4274/jpr.38257
5. Saadah OI, Bokhari BE, Alshaeri TM, Jastaniah W. Haematological manifestations of arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome: a case report. Arab J Gastroenterol. 2013;14(1):26-8. doi: 10.1016/j.ajg.2013.01.001.
6. 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.
7. İlhan O, Ozer EA, Ozdemir SA, Akbay S, Memur S,

8. Kanar B, et al. Arthrogryposis-renal tubular dysfunction-cholestasis syndrome: a cause of neonatal cholestasis. Case report. Arch Argent Pediatr. 2016 ; 114(1):e9-12. doi: 10.5546/aap.2016.eng.e9.
9. Mutlu M, Aslan Y, Aktürk-Acar F, Çakır M, Erduran E, Kalyoncu M. ARC syndrome. Turk J Pediatr. 2017;59(4):487-490. doi: 10.24953/turkped.2017.04.019.
10. 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.
11. Benet B, Lainey E, Fenneteau O, Baudouin V, Hurtaud-Roux MF. ARC syndrome et observation de plaquettes grises: utilité diagnostique. Ann Biol Clin (Paris). 2010;68(4):485-9. doi: 10.1684/abc.2010.0453. .
12. Chai M, Su L, Hao X, Zhang M, Zheng L, Bi J, et al. Identification of genes and signaling pathways associated with arthrogryposis renal dysfunction cholestasis syndrome using weighted correlation network analysis. Int J Mol Med. 2018; 42(4):2238-2246. doi: 10.3892/ijmm.2018.3768.
13. Chen CH, Lo RW, Urban D, Pluthero FG, Kahr WH. α -granule biogenesis: from disease to discovery. Platelets. 201.