



Zespół nerczycowy w przebiegu zespołu Schimke – opis przypadku

Nephrotic syndrome in the course of Schimke immuno-osseous dysplasia (SIOD) – case report

Beata Bienias, Anna Wieczorkiewicz-Plaza, Karolina Kalicka, Monika Kusz, Przemysław Sikora

Klinika Nefrologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

STRESZCZENIE

Zespół Schimke (SIOD – *Schimke immunoosseous dysplasia*) jest bardzo rzadkim, genetycznie uwarunkowanym schorzeniem, rozwijającym się w związku z mutacjami genu *SMARCAL1*. Charakteryzuje się wielonarządowymi zmianami, do których należą postępująca nefropatia, zaburzenia immunologiczne, hematologiczne, nieprawidłowości kostne oraz dysmorfia twarzy i zmiany skórne. W pracy przedstawiono przypadek chłopca z SIOD z początkowo skąpoobjawowym pozanerkowym fenotypem. U pacjenta w 3 r.ż. rozpoznano białkomocz z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym, w wieku 6 lat nastąpiła progresja nefropatii do pierwotnie steroidoopornego zespołu nerczycowego. Biopsja nerki wykazała zmianę minimalną, a terapia cysklosporyną A doprowadziła do remisji po 5 tygodniach leczenia. Podczas 6-letniej obserwacji nie występowały nawroty zespołu nerczycowego, obserwowane były natomiast epizody subnerczycowego białkomoczu przy prawidłowej funkcji nerek. Objawy pozanerkowe obejmowały opóźnione wzrastanie wewnątrzmaciczne, od 3 r.ż. leukopenię, natomiast niskorosłość, wyraźne cechy dysmorfii i ciemne plamki na skórze, charakterystyczne dla SIOD, obserwowano dopiero w kolejnych latach choroby. Wówczas ujawniono również typową dla tego zespołu dysplazję kręgowo-nasadową. Przeprowadzona diagnostyka genetyczna wykazała mutację genu *SMARCAL1*.

Podsumowując, nefropatia w przebiegu zespołu Schimke może początkowo występować jako dominujący objaw choroby. Może rozwijać się jako zespół nerczycowy na podłożu zmiany minimalnej i ulegać remisji w wyniku leczenia cysklosporyną A przy zachowaniu prawidłowej funkcji nerek w kilkuletnim okresie obserwacji.

SŁOWA KLUCZOWE

zespół Schimke, *SMARCAL1*, nefropatia, zmiana minimalna

Received: 15.02.2017

Revised: 08.03.2017

Accepted: 13.03.2017

Published online: 28.04.2017

Adres do korespondencji: Dr n. med. Beata Bienias, Klinika Nefrologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. A. Gębali 6, 20-093 Lublin, tel. +48 81 718 54 70, e-mail: beata.bienias@umlub.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl



ABSTRACT

Schimke immuno-osseous dysplasia (SIOD) is a very rare, genetically determined disease associated with *SMARCAL1* gene mutation. SIOD is characterized by multisystem disorders with progressive nephropathy, skeletal, immunological, hematological and dermatological abnormalities, short stature and dysmorphia. In this study, the case of a boy with nephropathy in the course of SIOD was presented. At the age of 3 years, proteinuria with coexisting hypertension occurred. Histopathological examination showed minimal change in the disease. At the age of 6 years, the progression of nephropathy to primary steroid resistant nephrotic syndrome was observed. After the institution of cyclosporine A therapy, the nephrotic syndrome entered remission. Over a 6-year follow-up the patient presented with episodes of subnephrotic proteinuria and normal renal function.

At the onset of follow-up, among the extrarenal findings, intrauterine growth restriction occurred and at the age of 3 years, leukopenia was diagnosed. In the following years, other clinical manifestations such as short stature, typical dysmorphic features, pigmented macules and spondyloepiphyseal dysplasia were revealed. Genetic examination revealed *SMARCAL1* gene mutation.

In conclusion, nephropathy may be the first clinical feature of SIOD. In contrast to the majority of cases, in our patient the nephrotic syndrome was due to minimal change disease. In addition, cyclosporine A therapy was successful and renal function remained normal during follow-up over a few years.

KEY WORDS

Schimke immuno-osseous dysplasia (SIOD), *SMARCAL1*, nephropathy, minimal change disease

WSTĘP

Zespół Schimke (SIOD – *Schimke immunoosseous dysplasia*) jest bardzo rzadkim, genetycznie uwarunkowanym schorzeniem o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym. Dotychczas opisano jedynie kilkadziesiąt przypadków choroby na świecie. Rozwija się w związku z mutacją genu *SMARCAL1* zlokalizowanym na chromosomie 2 (*SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily A-like protein 1*). Charakteryzuje się wielonarządowymi zmianami, do których należą postępująca nefropatia, zaburzenia immunologiczne, hematologiczne, nieprawidłowości kostne oraz dysmorfia twarzy i zmiany skórne. Rzadziej opisywane są udary w obrębie centralnego układu nerwowego, choroby autoimmunologiczne, niedoczynność tarczycy i zaburzenia jelitowe [1,2].

Typowo u pacjentów z zespołem Schimke występują nieproporcjonalna niskorosłość ze skróceniem szyi, tułowia i nasiloną lordozą lędźwiową, dysmorfia twarzy z szeroką nasadą nosa i bulwiastym koniuszkiem nosa [3,4], hiperpigmentacja pod postacią plamek występujących na tułowiu, rzadziej na kończynach, zaburzenia morfologiczne uzębienia [5], zaburzenia odporności komórkowej z niedoborem limfocytów T CD4 i CD8, przy prawidłowym stosunku CD4/CD8 [6], dysplazja kręgow z ich typowym zaokrągleniem i spłaszczeniem, dysplazja stawu biodrowego.

Nefropatia jest stałym elementem zespołu Schimke i objawia się zwykle do 12 r.ż. (najczęściej pomiędzy 4–7 r.ż.). Występuje pod postacią białkomoczu lub

pierwotnie steroidoopornego zespołu nerczycowego, rozwijającego się na podłożu ogniskowego szklwiącego kłębuszkowego zapalenia nerek (FSGS), rzadziej zmiany minimalnej lub nefronoftyzy [4,7,8].

SIOD jest schorzeniem o złym rokowaniu, leczonym wyłącznie objawowo. Pacjenci umierają zwykle w pierwszej lub na początku drugiej dekady życia z powodu ciężkich infekcji, schyłkowej niewydolności nerek lub udaru mózgu. Opisane są również przypadki osób dorosłych z łagodniejszą postacią SIOD.

W pracy przedstawiono przypadek 8,5-letniego chłopca, u którego diagnostyka steroidoopornego zespołu nerczycowego doprowadziła do rozpoznania zespołu Schimke.

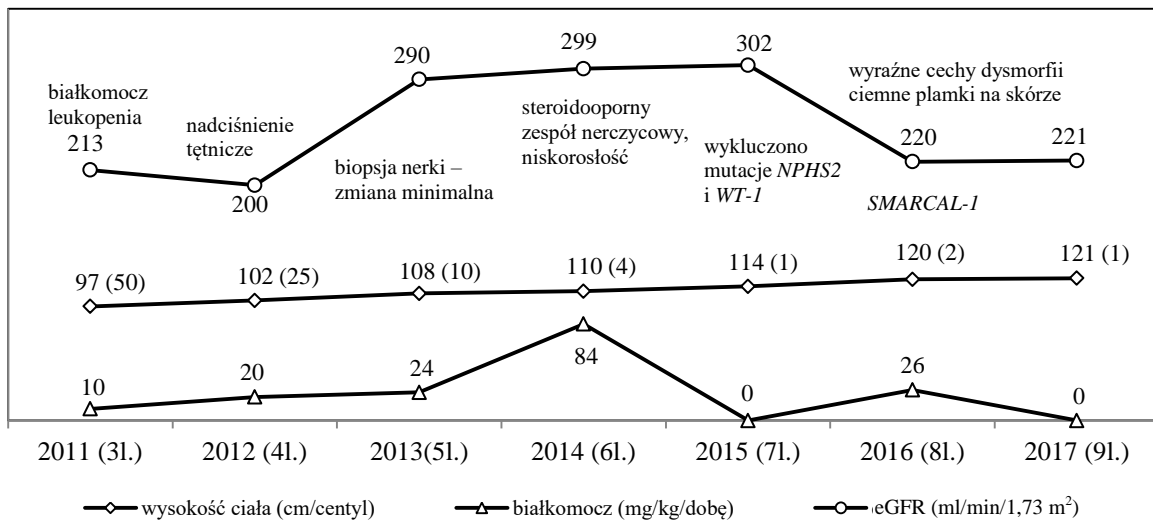
Opis przypadku

Chłopiec w wieku 3 lat został skierowany do naszej kliniki z powodu obserwowanego od 3 miesięcy białkomoczu. W wywiadzie: dziecko urodzone przedwcześnie w 36 hbd, z ciąży drugiej, powikłanej opóźnionym wzrastaniem wewnątrzmacicznym (IUGR), porodu drugiego, urodzeniowa masa ciała 2130 g, długość ciała 49 cm. W 3 r.ż. rozpoznano łagodną leukopenię z limfopenią, nocne bóle kończyn dolnych, częste infekcje dróg oddechowych. Wywiad rodzinny nieobciążony chorobami nerek, starszy brat chłopca w trakcie diagnostyki nadmiernego wzrostu. W badaniu fizykalnym przy przyjęciu wysokość i masa ciała na poziomach 50 centyla, bez ewidentnych cech dysmorfii, obrzęków, z granicznymi/podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego, chód na szerokiej podstawie. Rozwój intelektualny prawidłowy. W badaniach dodatkowych stwierdzono białkomocz 46–



–100 mg/dl w porcji moczu, przy dobowym wydalaniu białka 155 mg, dysproteinemię: obniżony poziom gamma globulin, podwyższony poziom alfa globulin. Stężenia białka całkowitego, albumin, IgG, IgA, IgM, składowych dopełniacza, kompleksów immunologicznych, eGFR w normie, nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwjądrowych. Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej z dopplerowską oceną aorty i tętnic nerkowych było prawidłowe. Pacjenta konsultowano ortopedycznie (wykonano RTG stawów biodrowych) i reumatologicznie, nie stwierdzając istotnych odchyłań od normy. W leczeniu zalecono enalapril w dawce nefroprotektoryjnej. Kolejna obserwacja przeprowadzona po 12 miesiącach wykazała spowolnienie wzrastania – wysokość ciała na poziomie 25 centyla, nadciśnienie tętnicze, narastający białkomocz ok. 23 mg/kg/dobę, utrzymujące się odchylenia w badaniach biochemicznych i leukopenię. W leczeniu zwiększono dawkę enalaprilu. Po dwóch latach obserwowano dalsze spowolnienie tempa wzrastania (ryc. 1) – wysokość ciała na poziomie 10 centyla, nieznaczny dysmorfizm pod postacią skrócenia długości szyi i tułowia, utrzymujący się białkomocz subnerczycowy, dysproteinemię i leukopenię. Wykonano biopsję nerki, na podstawie której ujawniono zmianę minimalną. W 6 r.ż. rozpoznano niskorosłość oraz pierwotnie steroidooporny zespół nerczycowy (8-tygodniowa kuracja prednizonem w dawce 60 mg/m²). Zdecydowano o rozpoczęciu terapii cyklosporyną A (poziom C0 120–140 ng/ml), w wyniku której po 5 tygodniach uzyskano remisję białkomoczu, utrzymującą się przez 12 miesięcy.

W dalszym okresie obserwacji występowały epizody śladowego/subnerczycowego białkomoczu, hipercholesterolemia i hiperurykemia, przy prawidłowych stężeniach białka całkowitego, albumin w surowicy krwi oraz prawidłowej funkcji nerek. Przesiewowe badanie genetyczne nie wykazało mutacji *NPHS2* i *WT-1*. Po między 7 a 8 r.ż. zauważono nasilenie się cech dysmorfii twarzy – szeroka nasada nosa, bulwiasty koniusek nosa, wystąpiły drobne, hiperpigmentacyjne plamki na tułowiu i mikrodoncja, a na podstawie diagnostyki obrazowej rozpoznano dysplazję kręgowo-nasadową. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono utrzymującą się łagodną leukopenię z limfopenią, obniżone poziomy CD4 oraz CD4/CD8, prawidłowe parametry funkcji nerek i tarczycy. Uzupełniona diagnostyka genetyczna ujawniła obecność dwóch mutacji w genie genu *SMARCAL1* (c.1931G > A (R644Q)/c.2542G > T (E848X)). Na podstawie analizy genotypów rodziców określono, że u pacjenta powyższe zmiany występują w dwóch allelach genu („złożona heterozygota”). Aktualnie u 8,5-letniego chłopca okresowo występuje śladowy/subnerczycowy białkomocz przy prawidłowym eGFR, utrzymują się opisywane powyżej zmiany w morfologii krwi obwodowej oraz zaburzenia biochemiczne. W leczeniu pacjent otrzymuje cyklosporynę A (poziom C0 leku we krwi 90–120 ng/ml) oraz enalapril. Wymaga ponadto farmakoterapii nadciśnienia tętniczego, nadal obserwowane są nawracające infekcje dróg oddechowych o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Przebieg choroby w opisanym okresie obserwacji przedstawiono na rycinie 1.



Ryc. 1. Przebieg choroby w przedstawionym przypadku pacjenta z zespołem Schimke.
Fig. 1. Course of disease in presented patient with SIOD.



DYSKUSJA

Prezentowany przypadek chłopca z zespołem nerczycowym w przebiegu zespołu Schimke obrazuje łagodniejszą postać nefropatii niż opisywane u większości pacjentów. Dane z piśmiennictwa wskazują na 99% częstość występowania nefropatii w tym zespole. Choroba nerek rozwija się zazwyczaj we wczesnym dzieciństwie, w większości (83%) przypadków ma postać zespołu nerczycowego na podłożu FSGS [1,4,9,10]. Charakteryzuje się opornością na steroidy i leczenie immunosupresyjne oraz szybką progresją do schyłkowej niewydolności nerek w okresie od 1 do 11 lat [1,2,4]. Opisywane są skuteczne transplantacje nerki u pacjentów z SIOD przy zastosowaniu zredukowanej immunosupresji [11]. U przedstawionego pacjenta w wieku 3 lat wystąpił białkomocz i nadciśnienie tętnicze, a wieku 6 lat pierwotnie steroidooporny zespół nerczycowy. Biopsja nerki wykazała zmianę minimalną. Remisję białkomoczu uzyskano po zastosowaniu cyklosporyny A, a w czasie 6-letniej obserwacji nie wykazano nawrotu zespołu nerczycowego oraz upośledzenia funkcji nerek. Wśród objawów pozanerkowych opisywanych w piśmiennictwie, u chłopca stwierdzono IUGR i łagodną limfopenię, przy czym w przeciwieństwie do większości doniesień nie stwierdzono istotnego spadku stężenia limfocytów CD8, co przy niskim poziomie limfocytów CD4 spowodowało obniżenie stosunku CD4/CD8. Jest to zapewne przyczyna częstych infekcji dróg oddechowych obserwowanych u naszego pacjenta, których przebieg dotychczas nie był ciężki. Odbiega to od danych z piśmiennictwa, według których u pacjentów z SIOD nawracają ciężkie zakażenia o różnej etiologii, w tym oportunistyczne, będące częstą przyczyną ich śmierci [6,9].

U prezentowanego pacjenta czas wystąpienia ewidentnych zaburzeń rozwoju fizycznego i cech dysmorfii twarzy był znacząco opóźniony w stosunku do innych przypadków opisywanych w piśmiennictwie. W większości z nich typowe dla SIOD odchylenia w badaniu fizykalnym były ewidentne już w momencie wystąpienia nefropatii. W porównaniu z danymi literaturowymi, według których średni wiek rozpo-

znania niskorosłości w tej chorobie przypada na 2 r.ż. [12], u naszego pacjenta istotne zahamowanie tempa wzrastania wystąpiło kilka lat później. Niskorosłość nieproporcjonalną ze skróceniem tułowia rozpoznano u chłopca dopiero w 6 r.ż., a objawy dysmorfii twarzy, początkowo słabo widoczne, nasiliły się w 7 r.ż. W tym czasie nasiliły się również nieprawidłowości budowy klatki piersiowej pod postacią beczkowatego kształtu, rozpoznano dysplazję kręgowo-nasadową oraz pojawiły się ciemne plamki na tułowiu. Ponadto u chłopca stwierdzono łagodną hiperlipidemię, pomimo remisji zespołu nerczycowego, co stanowi dodatkowe ryzyko rozwoju miażdżycy opisywanej w piśmiennictwie u osób z mutacją genu *SMARCAL1*. Rozwój intelektualny pacjenta jest prawidłowy. Ze względu na łagodniejszy przebieg nefropatii oraz schorzeń pozanerkowych niż w innych opisanych przypadkach SIOD, rokowanie u naszego pacjenta wydaje się znacząco lepsze.

PODSUMOWANIE

Nefropatia w przebiegu zespołu Schimke może początkowo występować jako dominujący objaw choroby. Może rozwijać się na podłożu zmiany minimalnej z remisją zespołu nerczycowego w wyniku leczenia cyklosporyną A i zachowaniem prawidłowej funkcji nerek w wieloletniej obserwacji. Przedstawiony przebieg nefropatii w zespole Schimke sugeruje rozważenie przeprowadzenia diagnostyki w kierunku mutacji genu *SMARCAL1* u pacjentów z pierwotnie steroidoopornym zespołem nerczycowym.

Przesiewowe badanie genetyczne (NPHS2 i WT1) zostało wykonane w Laboratorium Genetyki Klinicznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego (UCK) w Gdańsku.

Rozszerzone badanie genetyczne zostało wykonane w ramach projektu badawczego międzynarodowego konsorcjum PodoNet (www.podonet.org; koordynator ds. genetycznych dr hab. Beata S. Lipska-Ziętkiewicz).

PIŚMIENNICTWO

1. Morimoto M., Lewis D.B., Lücke T., Boerkoel C.F. Schimke Immunoosseous Dysplasia. In: Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H., Wallace S.E., Amemiya A., Bean L.J.H., Bird T.D., Ledbetter N., Mefford H.C., Smith R.J.H., Stephens K. (ed.). University of Washington, Seattle; 1993–2017. 2002 Oct 1 [updated 2016 Feb 11].
2. Zieg J., Krepelova A., Baradaran-Heravi A., Levchenko E., Guillen-Navarro E., Balasckova M. i wsp. Rituximab resistant evans syndrome and autoimmunity in Schimke immuno-osseous dysplasia. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2011; 9(1): 27.
3. Lücke T., Franke D., Clewing J.M., Boerkoel C.F., Ehrich J.H., Das A.M., Zivicnjak M. Schimke versus non-Schimke chronic kidney disease: an anthropometric approach. *Pediatrics.* 2006a; 118: e400–e407.
4. Zachwieja K., Moczulska A., Miklaszewska M., Wierzchowska-Słowiaczek E., Ogarek I., Kwinta-Rybicka J., Wilkosz K., Drożdż D., Stec Z., Urbanowicz B., Pietrzyk J.A. Zespół Schimke (Schimke immuno-osseous dysplasia – SIOD) jako rzadka przyczyna zespołu nerczycowego. *Nefrol. Dializ. Pol.* 2013; 17(1): 37–41.
5. Morimoto M., Kérouédan O., Gendronneau M., Shuen C., Baradaran-Heravi A., Asakura Y., Basiratnia M., Bogdanovic R., Bonneau D., Buck A., Charrow J., Cochat P., Dehaai K.A., Fenççi M.S., Frange P., Fründ S., Fryssira H., Keller K., Kirmani S., Kobelka C., Kohler K., Lewis D.B., Massella L., McLeod D.R., Milford D.V., Nobili F., Olney A.H., Semerci C.N., Stajic N., Stein A., Taque S., Zonana J., Lücke T., Henderson G., Bonnaure-Mallet M., Boerkoel C.F. Dental abnormalities in Schimke immuno-osseous dysplasia. *J. Dent. Res.* 2012a; 91(7 Suppl.): 29S–37S.



6. Sanyal M., Morimoto M., Baradaran-Heravi A., Choi K., Kambham N., Jensen K., Dutt S., Dionis-Petersen K.Y., Liu L.X., Felix K., Mayfield C., Dekel B., Bokenkamp A., Fryssira H., Guillen-Navarro E., Lama G., Brugnara M., Lücke T., Olney A.H., Hunley T.E., Polat A.I., Yis U., Bogdanovic R., Mitrovic K., Berry S., Najera L., Najafian B., Gentile M., Nur Semerci C., Tsimaratos M., Lewis D.B., Boerkoel C.F. Lack of IL7R α expression in T cells is a hallmark of T-cell immunodeficiency in Schimke immuno-osseous dysplasia (SIOD). *Clin. Immunol.* 2015; 161: 355–365.
7. Niranjana T., Bielez B., Gruenwald A., Ponda M.P., Kopp J.B., Thomas D.B., Susztak K. The Notch pathway in podocytes plays a role in the development of glomerular disease. *Nat. Med.* 2008; 14: 290–298.
8. Murea M., Park J.K., Sharma S., Kato H., Gruenwald A., Niranjana T., Si H., Thomas D.B., Pullman J.M., Melamed M.L., Susztak K. Expression of Notch pathway proteins correlates with albuminuria, glomerulosclerosis, and renal function. *Kidney Int.* 2010; 78: 514–522.
9. Boerkoel C.F., O'Neill S., André J.L., Benke P.J., Bogdanović R., Bulla M., Burguet A., Cockfield S., Cordeiro I., Ehrich J.H., Fründ S., Geary D.F., Ieshima A., Illies F., Joseph M.W., Kaitila I., Lama G., Leheup B., Ludman M.D., McLeod D.R., Medeira A., Milford D.V., Örmälä T., Rener-Primec Z., Santava A., Santos H.G., Schmidt B., Smith G.C., Spranger J., Zupancic N., Weksberg R. Manifestations and treatment of Schimke immuno-osseous dysplasia: 14 new cases and a review of the literature. *Eur. J. Pediatr.* 2000; 159(1–2): 1–7.
10. Lama G., Marrone N., Majorana M., Cirillo F., Salsano M.E., Rinaldi M.M. Spondyloepiphyseal dysplasia tarda and nephrotic syndrome in three siblings. *Pediatr. Nephrol.* 1995; 9: 19–23.
11. Lücke T., Kanzelmeyer N., Baradaran-Heravi A., Boerkoel C.F., Burg M., Ehrich J.H., Pape L. Improved outcome with immunosuppressive monotherapy after renal transplantation in Schimke-immuno-osseous dysplasia. *Pediatr. Transplant.* 2009; 13(4): 482–489.
12. Clewing J.M., Antalffy B.C., Lücke T., Najafian B., Marwedel K.M., Hori A., Powel R.M., Do A.F., Najera L., SantaCruz K., Hicks M.J., Armstrong D.L., Boerkoel C.F. Schimke immuno-osseous dysplasia: a clinicopathological correlation. *J. Med. Genet.* 2007; 44: 122–130.