

DOI: 10.4274/tpa.357



Şiddetli seyirli Schimke immün-kemik displazili olgu sunumu

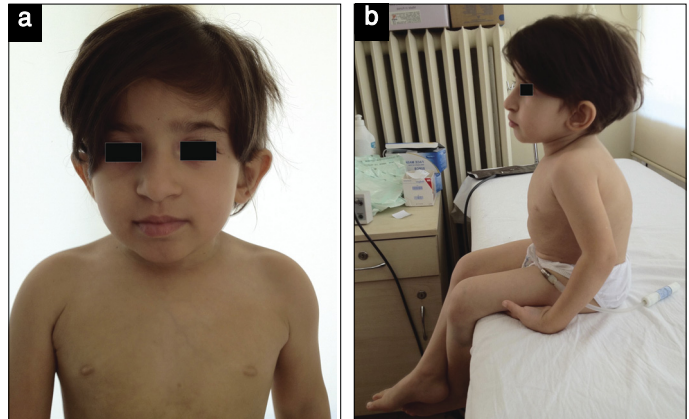
A severely affected case with Schimke immuno-osseous dysplasia

Sayın Editör,

Schimke immün-kemik displazisi (SIOD, MIM 242900), otozomal çekinik geçişli, nadir görülen kromatin remodeling proteindeki (SMARCAL 1) mutasyonun yol açtığı spondilöepifizyel displazi nedenli gövde kısalığı ile giden orantısız boy kısalığı, son dönem böbrek yetersizliğine (SDBY) ilerleyen steroide dirençli nefrotik sendrom, hücrel immün yetersizliğe bağlı tekrarlayan enfeksiyonlar ve tipik fenotipik özellikleri ile belirgin çok sistemli bir sendromdur (1,2). Beyinde iskemik ataklar, migren, ektodermal anormallikler, hipotiroidizm SIOD'da sık görülen bulgulardır (2,3). Bu yazıda erken çocukluk döneminde steroide yanıtız nefrotik sendrom kliniği ile başvuran, büyüme geriliği ve tipik fenotipik özellikleri ile SIOD tanısı alan bir olgu sunulmuştur. Hızla SDBY'ye ilerleyerek periton diyalizi (PD) uygulanırken, tedaviye dirençli migren atakları ve beyinde yineleyen şiddetli iskemik ataklar geliştiren olguda uygulanan tedavi özetlenmiştir.

Üç yaşında kız hasta; göz kapaklarında, karnında ve bacaklarında şişlik farkedilmesi nedeni kliniğimize sevk edildi. Özgeçmişinde; 24 yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden ilk yaşayan olarak, gebeliğin altıncı ayında oligohidramniyos ve intrauterin gelişme geriliğinin farkedilmesi nedeni ile 34 haftalıkken 1 780 g ağırlığında ve 46 cm boyunda sezaryen ile doğduğu öğrenildi. Ailesi 1,5 yaşından sonra kilo ve boy uzamasının yaşitlarına göre geri kaldığını farketmiş. Anne ve baba hem teyze, hem de amca çocuklarıydı (çifte kuzen evliliği). Fizik muayenesinde boy -4 SSS ve ağırlık -2,4 SSS ile uyumlu, kan basıncı 95 persantilde idi. Tüm vücutta özellikle kasıklar ve gövdede 3-8 mm çaplı kahverengi lekeler vardı. Saçlar ince telli, burun kökü belirgin ve burun yapısı bulböz tipteydi. Dişleri küçük olan hastanın, boynu kısa ve göğüs ön arka çapı artmıştı (Resim 1a,b). Karnında asit ve pretibiyal ödemi vardı. Hipoalbuminemi ve hiperlipidemisi saptanan hastaya nefrotik sendrom tanısı ile başlanan ağızdan

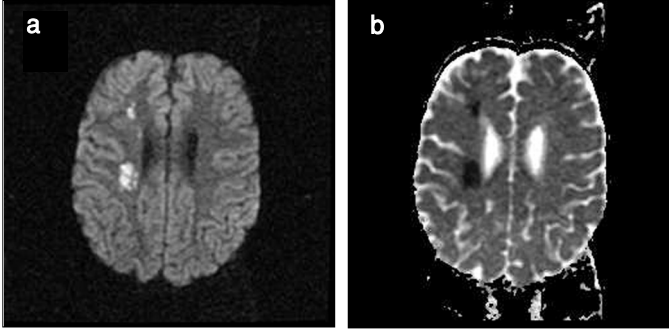
prednizolon tedavisine yanıt vermemesi nedeni ile böbrek biyopsisi yapıldı ve hasta fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) tanısı aldı. Siklosporin A ve steroid tedavisine yanıt alınamaması nedeni ile altı ayın sonunda immünsüpresif tedavi kesilerek anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjiyotensin almaç blokleri ve statin tedavisi ile izlemine devam edildi. İlk tanıdan 15 ay sonra SDBY evresine ulaştı ve PD programına alındı. Hastanın kan basıncı ikili antihipertansif ilaç altında normal sınırlarda seyretti. Periton diyalizi başlandıktan dört ay sonra hastanın günde 3-4 defa tekrarlayan önceleri ağızdan analjeziklere yanıt verirken daha sonra yanıt alınamayan ve gittikçe şiddetlenen zonklayıcı tarzda, birkaç saat süren ve gün içinde yineleyen baş ağrıları ortaya çıktı. Bundan bir ay sonra hasta sol merkezi fasiyal paralizi ve sol alt ve üst ekstremitede güçsüzlüğü nedeni ile acil servise başvurdu. Difüzyon manyetik rezonans (MR) görüntülemelerinde sağ beyin yarısında iki ayrı bölgede akut iskemi alanı gözlemlendi



Resim 1a). Üçgen yüz görünümü, ince telli saçlar, belirgin burun kökü ve bulböz tipte burun yapısı, **1b)** Boyun kısa, göğüs ön arka çapı artmış, kısa gövdeli orantısız boy kısalığı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Cengiz Candan, Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi Ünitesi, İstanbul, Türkiye E-posta: cengizcandan@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 10.10.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.10.2012

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing



Resim 2 a-b). Sağ beyin yarısında derin ak madde içinde ön ve orta beyin arterine uyan bölümlerde akut enfarkt alanları



Resim 3 a) Hipoplastik pelvis; asetabulum baziler kısmında darlık, sağda kalçada dislokasyon, **3 b)** omurgalarda yassılaşma

(Resim 2). Düşük moleküler ağırlıklı heparin, asetil salisilik asit ve levetirasetam başlanan hastanın ikinci günden itibaren nörolojik bulguları düzelmeye başladı ve ataktan beş gün sonra tamamen normale döndü. Dijital anjiyografi görüntülemesinde iki taraflı ön ve orta serebral arterlerin birinci segmentlerinde %20-50 oranlarında değişen darlıklar saptandı. Bu dönemde Çocuk Genetik konsültasyonunda klinik olarak hastanın SIOD tanısı ile uyumlu olduğu düşünüldü. Moleküler tanı için DNA alınması planlandı. Hastamızda SIOD'da literatürde tanımlanan dismorfik ve fenotipik özelliklerin çoğu vardı. Direkt grafilerde omurgalarda yassılaşma ve hipoplastik pelvis gösterildi (Resim 3 a,b) Tam kan sayımında total lenfosit sayısı 570/mm³ (%10,6) iken CD3+ (%34), CD3+/CD4+ (%25) ve CD3+/CD8+ (%9) oranlarında düşüklük bulunmasına karşın ağır bir enfeksiyon kliniği gözlenmedi. Levetirasetam ve asetil salisilik asit olarak taburcu edildikten üç hafta sonra tekrar beyinde akut iskemik atak ile hastanemize başvuran hastanın bu dönemde migren tarzı baş ağrısı atakları devam ettiği öğrenildi. İkinci atağı izleyen dönemde levetirasetam tedavisi sodyum valproat ile değiştirildi ve tekrar enoksaparin başlandı. On gün sonra üçüncü bir iskemik atağı gelişen ve şiddetli baş ağrıları devam eden hastanın valproik asit dozu 20 mg/kg/gün'e çıkıldıktan

sonra migren ataklarında çarpıcı bir düzelmeye gözlemlendi. Hastamız bu tedavi ile nörolojik bulgusu olmaksızın izlemeye iken üç ay sonra geçirdiği inme atağını takiben kaybedildi.

Schimke immüno-kemik displazili hastaların %50-60'ında SMARCAL1 geninde mutasyon saptanmıştır (4). Hastaların bir bölümü erken başlangıçlı ve ciddi seyirli iken bazıları daha geç ve daha hafif bulgular ile seyrediyor. Bununla birlikte erken başlangıçlı hastalardan 20'li yaşları geçenler olabildiği gibi kardeşler arasında bile klinik değişkenlik gösterilmiştir (5,6). Genotip fenotip ilişkisinin kurulamaması ve klinikteki değişkenlik, SMARCAL1'deki mutasyonun çevresel, genetik ve epigenetik değişkenlerden etkilenmesi ile mutasyon saptanmayan hastalarda kliniğin ortaya çıkışı ise alelik olmayan heterojenite ile açıklanmıştır (7). Bununla birlikte mutasyon saptanan hastalar ile saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında klinik ve radyolojik özellikler açısından fark bulunamamıştır (8).

Schimke immün-kemik displazide hastalık SDBY'ye, tekrarlayan enfeksiyonlara ve serebrovasküler komplikasyonlara bağlıdır. Hastalarda sıklıkla steroidlere yanıtız nefrotik sendrom görülür ve tipik olarak böbrek patolojisi FSGS olup, hızla SDBY ile sonuçlanır (9). Bazı hastalarda immünsüpresif ilaçlar ile proteinüride azalma saptanmışsa da hastalık tedaviye dirençlidir (3,9). Bizim hastamızda da FSGS immünsüpresif ilaçlara yanıt vermemiş, hızla SDBY'ye ilerleyerek diyaliz gereksinimi ortaya çıkmıştır. Hastamızdaki kan basıncı yüksekliği enalapril ve amlodipin ile kontrol edilebilmiştir. İlginç olarak bu hastalarda böbrek nakli sonrası glomerülosklerozun tekrarlamadığı bildirilmiştir (9,10).

Schimke immün-kemik displazili hastaların yaklaşık yarısında geçici iskemik atak ve inme gibi serebrovasküler olaylar ve ciddi migren atakları görülmektedir (11). Bazı hastalarda sıcak tahammülsüzlüğü bulunduğu ve serebrovasküler olayların yaz aylarında arttığı bildirilmiştir (12). Hastamız tüm iskemik ataklarını Ağustos ve Eylül aylarında geçirdi, ancak sıcak tahammülsüzlüğü saptanamadı. Schimke immün-kemik displazili hastalarda beyin damarlarında yaygın ve ilerleyici ateroskleroz serebrovasküler olayların temel nedeni olduğu bildirilmiştir (7,10). Hastamızda da bulunan hipertansiyon, hiperlipidemi, proteinüri ve SDBY'nin kendisi aterosklerozun için önemli risk etmenleri olmakla birlikte SIOD'lu hastalarda böbrek hastalığı başlamadan önce bile serebrovasküler iskemik belirtilerinin başladığı gözlenmiştir (13). Gerçekten beş yaşında bir hasta için geleneksel risk etmenleri ile %50'lere varan aterosklerozla bağlı serebral damar darlığını açıklamak zordur. Ayrıca böbrek naklinden sonra glomerülosklerozun tekrarlamamasına rağmen sistemik hipertansiyonun ve vasküler hastağın ilerleyici sürecine devam etmesi aterosklerozu hızlandıran başka nedenleri düşündürmüştür. Morimoto ve ark. (13), SMARCAL1 geninde işlev kaybı sonucu elastin mRNA ve protein düzeyinin azaldığını, böylece damar yapısı için kritik önemi olan elastogenezin bozulmasının SIOD'da ilerleyici

arteriyosklerozun nedeni olduğunu göstermişlerdir. Diğer yandan migren ataklarının nedeni halen açıklanamamıştır. Kılıç ve ark. (11), SMARCAL1 geninde işlev kaybının neden olduğu intrinsek nöroimmün ve nörovasküler bir bozukluk nedeni ile migren nöbetlerinin ortaya çıkabileceğini ileri sürmüşlerdir. Şu ana kadar denenen ilaçlar migren tedavisinde anlamlı bir etki sağlamamıştır. Biz hastamızda analjeziklere ve levitirasetama yanıt alamadığımız dönemde sodyum valproat ile migren ataklarının çok hafiflediğini gözledik.

Sonuç olarak SIOD, özellikle orantısız büyüme geriliği saptanan steroide dirençli nefrotik sendromlu hastalarda akla gelmeli ve sık görülen, hayatı tehdit eden diğer bulguları araştırılmalıdır. Migren ataklarının görüldüğü hastalarda sodyum valproat etkili bir seçenek olabilir.

Cengiz Candan, Yüksel Yılmaz*, Yasemin Alanay,
Pınar Turhan***, Fatma Candan****, Müferet Ergüven*******

Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi Ünitesi, İstanbul, Türkiye

**Kalp ve Beyin Sağlığı Derneği, Çocuk Nörolojisi, İstanbul, Türkiye*

***Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Ünitesi, İstanbul, Türkiye*

****Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi Ünitesi, İstanbul, Türkiye*

*****Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*

******Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul, Türkiye*

Kaynaklar

1. Boerkoel CF, Takashima H, John J, et al. Mutant chromatin remodeling protein SMARCAL1 causes Schimke immuno-osseous dysplasia. *Nat Genet* 2002; 30: 215-20.
2. Saraiva JM, Dinis A, Resende C, et al. Schimke immuno-osseous dysplasia: case report and review of 25 patients. *J Med Genet* 1999; 36: 786-9.
3. Boerkoel CF, O'Neill S, André JL, et al. Manifestations and treatment of Schimke immuno-osseous dysplasia: 14 new cases and a review of the literature. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 1-7.
4. Clewing JM, Fryssira H, Goodman D, et al. Schimke immunoosseous dysplasia: expressions of genetic diversity. *Hum Mutat* 2007; 28: 273-83.
5. Lou S, Lamfers P, McGuire N, Boerkoel CF. Longevity in Schimke immuno-osseous dysplasia. *J Med Genet* 2002; 39: 922-5.
6. Dekel B, Metsuyanım S, Goldstein N, et al. Schimke immuno-osseous dysplasia: expression of SMARCAL1 in blood and kidney provides novel insight into disease phenotype. *Pediatr Res* 2008; 63: 398-403.
7. Clewing JM, Antalfy BC, Lücke T, et al. Schimke immuno-osseous dysplasia: a clinicopathological correlation. *J Med Genet* 2007; 44: 122-30.
8. Hunter KB, Lücke T, Spranger J, et al. Schimke immunoosseous dysplasia: defining skeletal features. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 801-11.
9. Zivicnjak M, Franke D, Zenker M, et al. SMARCAL1 mutations: a cause of prepubertal idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Res* 2009; 65: 564-8.
10. Lücke T, Marwedel KM, Kanzelmeyer NK, et al. Generalized atherosclerosis sparing the transplanted kidney in Schimke disease. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 672-5.
11. Kılıç SS, Donmez O, Sloan EA, et al. Association of migraine-like headaches with Schimke immuno-osseous dysplasia. *Am J Med Genet* 2005; 135: 206-10.
12. Baradaran-Heravi A, Cho K, Tolhuis B, et al. Schimke immuno-osseous dysplasia: a disorder of interacting genetic and environmental influences on gene expression. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 2572-87.
13. Morimoto M, Yu Z, Stenzel P, et al. Reduced elastogenesis: a clue to the arteriosclerosis and emphysematous changes in Schimke immuno-osseous dysplasia? *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7(1): 70.