

ÇOCUKLUK ÇAĞI NADİR BİR NEFROTİK SENDROM NEDENİ SCHIMKE İMMUNOOSSEOZ DİSPLAZİ

Nevin SEMERCİ¹, İlknur AĞIRMAN GİRİŞGEN¹, Ferah SÖNMEZ¹, Ayşe TOSUN², Tolga ÜNÜVAR³, İbrahim METEOĞLU⁴

ÖZET

Schimke immunoosseoze displazi otozomal resesif geçişli, nadir görülen kromatin remodeling protein (SMARCAL 1) deki mutasyonun yol açtığı spondiloepifizyal displazi, disproporsiyone büyüme geriliği, böbrek yetmezliğine ilerleyen steroidde yanıtız sıklıkla fokal segmental glomerüloskleroz ile uyumlu nefrotik sendrom, hücreselel immün yetmezlikle tekrarlayan enfeksiyonlar ve tipik fenotipik özellikleri ile karakterize multisistemik bir sendromdur. Ek olarak tiroid disfonksiyonu, serebral iskemi, ateroskleroz olup, mental gelişimin genelde normal olması sendromun özelliğidir. Schimke sendromlu hastalarda genellikle kemik displazisine bağlı şiddetli büyüme geriliği görülür. Bu yazıda nefrotik sendrom kliniği ile başvuran, büyüme geriliği, tekrarlayan enfeksiyonları, tipik fenotipik özellikleri ve böbrek biyopsi bulguları ile Schimke Sendromu tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Schimke sendromu, steroid dirençli nefrotik sendrom, fokal segmental glomeruloskleroz, serebral infarkt, spondiloepifizyal displazi.

A Rare Nephrotic syndrome in Childhood: Schimke Immunoosseous Dysplasia

SUMMARY

Schimke immunoosseous dysplasia is a rare autosomal recessive multisystemic disorder, caused by mutations in swi/snf-related matrix associated actin-dependent regulator of chromatin, subfamily a-like 1 (SMARCAL 1) characterized by spondyloepiphyseal dysplasia, growth retardation, defective cellular immunity, steroid resistant nephrotic syndrome with progressive renal insufficiency and specific phenotype. Schimke immunoosseous dysplasia have a high incidence of thyroid dysfunction and atherosclerotic disease with cerebral ischemia. Patients affected by this syndrome are marked by a severe growth deficit caused by osseous dysplasia. We describe a boy with characteristic symptoms of Schimke immunoosseous dysplasia who presented with nephrotic syndrome, growth retardation, specific phenotype and renal biopsy findings.

Key words: Schimke syndrome, steroid resistant nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis, cerebral infarct, spondyloepiphyseal dysplasia

İlk olarak 1971'de Schimke tarafından tanımlanan Schimke immunoosseoze displazi (SIOD) nadir görülen, otozomal resesif geçiş gösteren multisistemik bir hastalıktır¹⁻³. Klinik olarak spondiloepifizyal displazi, ağır disproporsiyone büyüme geriliği, steroidde yanıtız proteinüri ile başlayan ilerleyici böbrek yetmezliği, epizotik lenfopeni ile hücreselel immün yetmezlik ve karakteristik fenotipik özellikler ile karakterize bir sendromdur¹⁻³. Fenotipik özellikleri üçgen yüz, uzun kirpikler, ince zayıf saçlar, büyük gözler, düşük ve büyük kulaklar, mikrognati, ciltte hiperpigmente lezyonlar, fiçı göğüs, nispeten uzun kol ve büyük eller, patlayıcı tarzda konuşmadır¹⁻³. Ek olarak tiroid disfonksiyonu, serebral iskemi, ateroskleroz olup, mental gelişim genelde normaldir^{2,3}.

Bu yazıda nefrotik sendrom kliniği ile başvuran, büyüme geriliği, tekrarlayan enfeksiyonlar, tipik fenotipik özellikleri ve böbrek biyopsi bulguları ile Schimke sendromu tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Üç buçuk yaşında erkek hasta kliniğimize 15 gündür olan karında ve vücutta şişlik, solunum sıkıntısı, öksürük, gelişme geriliği şikayetleri ve nefrotik sendrom ön tanısı ile sevk edildi. Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne ve babanın 3. yaşayan çocukları olan olgunun kardeşleri sağlıklı idi. Doğum öyküsünde otuz altı haftalık ve 1500gr olarak doğduğu, gelişme geriliği ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları için 2 ve 3 yaşlarında farklı merkezlerde yatırılarak tetkik ve tedavi edildiği öğrenildi.

Muayenesinde ağırlık ve boyu 3. persentilin altında, baş çevresi 50. persentilde, kan basıncı değeri: 140/90 mmHg (99 persentilin üzerinde), karında şişlik, bifissür ve bacaklarda gode bırakan ödem, taşipne, akciğerde ral ve ronküsleri mevcuttu. Mental motor gelişimi normal idi. Hastada trianguüler yüz şekli, uzun kirpikler, ince saçlar, büyük gözler, mikrognati, düşük ve büyük kulaklar, fiçı göğüs, skolyoz, gövdede hiperpigmente maküler lezyonlar,

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, AYDIN, TÜRKİYE

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı, AYDIN, TÜRKİYE

³Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, AYDIN, TÜRKİYE

⁴Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Aydın, TÜRKİYE

şiş karın, kısa boy ve gövde, nispeten uzun kollar ve büyük eller mevcuttu (Resim 1). Çekilen spinal grafide omurgada platispondili (yassılaşıma), pelvis grafisinde femur başlarının küçük olduğu görüldü (Resim 2a-2b).

Laboratuvar değerlerinde hemogram, beyaz küre sayısı, böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitleri normal sınırlarda, total protein (4,1mg/dl), albumin (1,9mg/dl) değerleri düşük, trigliserid (118mg/dl), total kolesterol (377mg/dl), LDL (303mg/dl) değerleri yüksek, C3 değeri normal, TSH değeri yüksek (5,9mg/dl), fT4:0,9mg/dl, fT3:1,6mg/dl değerleri normal sınırlarda idi. Yirmi dört saatlik idrarda protein atılımı 282mg/m²/saat olarak yüksek saptandı. Protein elektroforezinde albumin değeri düşük, alfa 2 değeri yüksek idi. Hastanın klinik ve laboratuvar bulguları nefrotik sendromu destekliyordu.

Hastanın solunum sıkıntısının olması, kan basınçlarının yüksek seyretmesi ve hypoalbuminemisinin olması üzerine tuzsuz human albumin ve furosemid tedavileri uygulandı. Hipotiroidi için tiroksin tedavisi başlandı. Akciğerde pnömoni varlığı nedeni ile antibiyoterapi verilen hastaya tedavi sonrası proteinürisinin devam etmesi üzerine prednizolon 2mg/kg/gün ve hipertansiyon için enalapril başlandı. Bir aylık tedavi sonrası proteinürisi gerilemeyen hastaya böbrek biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucu; fokal segmental glomerüloskleroz ile uyumlu idi (Resim 3), tübüllerde yer yer atrofi, interstisyel alanda fokal, hafif dereceli inflamasyon, direkt immun florasan yöntemle fibrinojen, C3, IgA, IgM, IgG, C1q ile mezangial birikim saptandı. Hasta steroide dirençli fokal segmental glomerüloskleroz ile uyumlu nefrotik sendrom olarak tanımlanması ve fenotipik özellikleri ile SIOD tanısı aldı, steroid tedavisi kesildi. Takiplerinde toplam 3 kez akciğer enfeksiyonu nedeni ile hospitalize edildi. Tanıdan 6 ay sonra hastanın sağ kol ve bacağına güç kaybı ve yürüyememe yakınması gelişmesi üzerine beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. Sol oksipital, pariyetal, periventriküler beyaz cevheri etkileyen subakut enfarkt ile uyumlu görüntüler saptandı. Hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin başlanmasını takiben 7. günde hemiparezisi geriledi. İki ay sonra hastanın solunum sıkıntısı nedeni ile başvurduğu başka bir merkezde solunum yetmezliğinden kaybedildiği öğrenildi.

TARTIŞMA

Schimke immunoosseoz displazi otozomal resesif geçişli nadir görülen multisistemik bir hastalık olup, büyüme geriliği, ilerleyici böbrek yetmezliği, yineleyen enfeksiyonlarla giden hücrel immün yetmezlik, serebral iskemik ataklar, ektodermal anormallikler, hipotiroidizm, dismorfik yüz bulguları ile karakterize bir sendromdur¹⁻⁴. Ayrıca kondroitin 6 mukopolikakkaridozu olarak ta isimlendirilmektedir⁵.



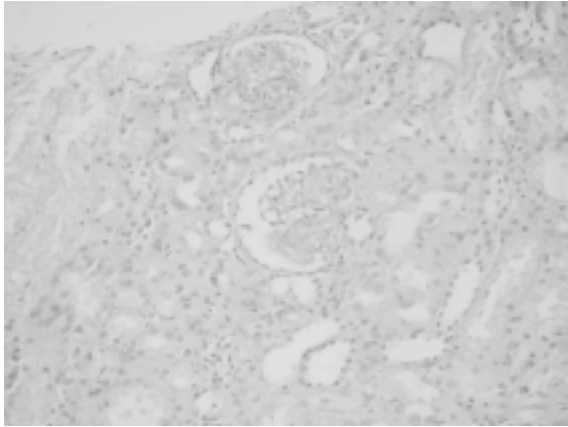
Resim 1. Olgunun fenotipik özellikleri



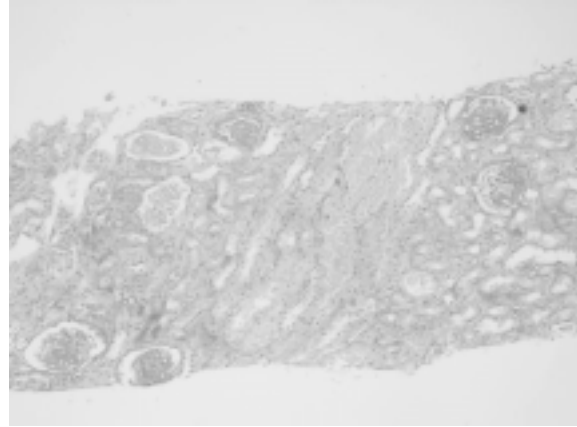
Resim 2a. Omurgada platispondili (yassılaşıma)



Resim 2b. Femur epifizlerinin küçüklüğü



Şekil 3a. Glomerüllerde segmental skleroz bulguları



Şekil 3b. Glomerüllerde segmental sklerotik alanlar

Kromatin remodeling protein (SMARCAL 1) deki biallelik mutasyonun bu hastalığa yol açtığı gösterilmiştir⁶⁻⁹. Ancak Hunter ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 33 SIOD'lu olgunun genetik analizleri yapılmış ve mutasyon saptanan ve saptanmayan hastaların klinik ve radyografik özellikleri karşılaştırılmıştır. Otuzüç hastanın 22 sinde mutasyon saptanmış, 11 inde ise mutasyon saptanmamıştır ve bu 2 grup arasında klinik ve radyolojik özellikler açısından fark bulunamamıştır. Bu yüzden de SIOD hastalığının patogenezinde SMARCALL 1 mutasyonu kadar çevresel faktörlerin ve genetik varyabilitenin rol aldığı sonucuna varılmıştır⁸. Clewing ve ark.'nın yaptığı ve ülkemizden hastalarında değerlendirildiği çok merkezli çalışmada SIOD'lu hastalarda genetik çeşitlilik-değişkenlik tartışılmıştır. Yetmişiki SIOD'lu hastanın sadece 38'inde SMARCALL-1 geninde biallelik mutasyon saptanmış, kötü genotip fenotip korelasyonu ve kliniğin değişken ekspresyonlu oluşu; fenotipi değiştiren haplotiplerin farklı oluşuna, oligogenik kalıtıma ve lokus heterojenitesine bağlanmıştır. Biallelik mutasyon saptanan hastaların kliniğinin değişken ekspresyonlu oluşu ise bu mutasyonun çevresel, genetik ve epigenetik değişkenlerden etkilenmesi ile, mutasyon saptanmayan, SMARCAL1 mRNA ve proteininin normal düzeylerde olduğu hastalarda kliniğin ortaya çıkışı ise nonallelik heterojenite ile açıklanmıştır⁹. Biz ülkemizde SMARCAL-1 mutasyonu bakılmadığı için genetik çalışma yapamadık.

SIOD' daki disproporsiyone boy kısalığı, skolyoz, kısa boyun, kısa gövde, üçgen yüz, oküler anomaliler, şiş karın, mikrodonti, hiperpigmente maküller, nazal ve patlayıcı tarzda konuşma tipik fenotipik özelliklerdir³. Hastamızdaki üçgen yüz, büyük göz, düşük, büyük kulak, ince saç, kısa boyun, kısa gövde, fiçi göğüs, şiş karın, hiperpigmente makülleri, yüksek sesle ve patlar tarzda konuşma, entelektüel kapasitenin normal olması SIOD özellikleri ile uyumlu idi (Resim 1). Mental gelişimin SIOD'da normal beklenmesine karşın bazı yayınlarda

mental retardasyon ve nöbet birlikteliği bildirilmiştir¹⁰.

Kemik ve kıkırdağın büyüme gelişme bozukluklarına iskelet displazileri (osteokondrodizplazi) denir. Epifizi tutan spondiloepifizyal displazide gövde ve ekstremitelerde kısıtlılık, epifizlerin ortaya çıkmasında gecikme, kifoskolyoz, atlantoaksiyal instabilite, platispondili, femur epifizlerinin küçük olması asetabular fossanın displastik oluşu tipiktir³. Hastamızda intrauterin büyüme geriliği, disproporsiyone büyüme geriliği sendromunun bir özelliği olup spondiloepifizyal displaziye bağlı olduğu düşünülmektedir¹. Ayrıca iskelet bulgularında ovoid, yassı vertebra, skolyoz, femur başı epifizlerinin küçük olması ile tipik bulguları mevcuttu (Şekil 2a-b). SIOD'da görülen büyüme geriliğinin diğer nedenlerine bakıldığında büyüme hormon seviyesinin normal olduğu ve büyüme hormon tedavisinin önerilmediği bilinmektedir³. Diğer hormonal bozukluklar ise T4 ve T3 seviyesinin normal olmasına rağmen TSH'da saptanan yükselmedir³. Hastamızda da TSH düzeyi yüksek olup L-tiroxin tedavisi almakta idi.

SIOD'da morbidite böbrek yetmezliğine bağlıdır. Tipik renal patoloji sıklıkla steroidlere yanıtız fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) nedenli nefrotik sendrom olup progresif böbrek yetmezliği ile sonuçlanmaktadır. Literatürde nadiren farklı biyopsi sonuçları minimal lezyon hastalığı, nefronofitizis, mesangial proliferatif glomerülo nefrit, membranöz glomerülo nefrit^{4,11} bildirilse de tipik olarak FSGS bulguları beklenmektedir^{3,12}. IgM, IgG, C1q, C3, C4 birikimi sıklıkla görülse de SIOD için patognomonik değildir³. Nefrotik sendromun steroid, siklosporin, siklofosamid gibi sitotoksik ilaçlara dirençli olduğu saptanmıştır. Böbrek tutulumunun prognozu kötü olup böbrek yerine koyma tedavisi gerektiren böbrek yetmezliği ile sonuçlanmaktadır. Yayınlanan bir olgu sunumuna göre böbrek nakli yapılmış bir hastada 18 yıl sonra bile glomerülosklerozun tekrarlamadığı ve böbrek fonksiyonlarının bozulmadığı ancak hastanın serebrovasküler olay sonucu kaybedildiği

gösterilmiştir⁷. Bizim hastamızda da albumin infüzyonu gerektiren hipoalbumininin olduğu bir nefrotik sendrom mevcuttu ve ek olarak hematüri, böbrek fonksiyon testlerinde bozulma yok ve yaşı biyopsi endikasyonları içinde olmadığı için steroid tedavisi başlandı. Ancak 4 hafta sonunda yanıt alınamaması üzerine steroide dirençli olarak kabul edilerek böbrek biyopsisi yapıldı. Böbrek biyopsisi yoğun immün birikimin olduğu fokal segmental glomerüloskleroz ile uyumlu bulundu. Hastamızda aynı zamanda kan basıncı yüksekliği de olup enalapril ve ardından nifedipin tedavileri uygulandı.

SIOD'da T hücre yetmezliği ve epizotik lenfopeni beklenirken, humoral immünitenin normal olması karakteristiktir¹². Buna bağlı olarak sık enfeksiyon öyküsü vardır. Bizim hastamızda immünglobulin değerleri ve mutlak lenfosit sayısı normal bulunmuştur. Tekrarlayan akciğer enfeksiyon öyküsü olan hastamız akciğer enfeksiyonu ve solunum yetmezliği ile kaybedilmiştir.

SIOD'da geçici iskemik atak, serebral infarkt gibi serebrovasküler olay sıklığı artmıştır⁵. Bu sıklığın nedeni tam olarak aydınlatılamamakla birlikte ateroskleroza, vazookluziv değişikliklere bağlanmış ve endotel disfonksiyonunun da katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. SIOD'lu hastalarda aterosklerozun artmasındaki en önemli faktörler hipertansiyon ve hiperlipidemi olarak bilinmektedir⁷. Bu vazookluziv değişiklikler ile ilgili ileri sürülen bir hipotezde vasküler kas hücrelerinde mitokondriyal enerji üretiminde bozukluk sonucu ADP birikimi olması ve ADP'nin de düz kas hücrelerinde gevşemeyi inhibe etmesidir⁷. Hastamızda da hiperlipidemi ve hipertansiyon olup takibinde sol ekstremitelerde güç kaybı ve hemiparezi gelişmiş ve beyin MRG'de subakut infarkt saptanmıştır. Düşük ağırlıklı heparin ile yakınma ve bulguları gerilemiştir.

Sonuç olarak SIOD nadir görülen iskelet, renal, immün, vasküler ve hematopoetik sistemleri etkileyen bir hastalıktır. Nefrotik sendrom, gelişme geriliği, iskelet anormallikleri ve sendromik bulgularla gelen hastalarda akla gelmesi gereken bir hastalıktır.

KAYNAKLAR

1. Saraiva JM, Dinis A, Resende C, Faria E, Gomes C, Correia AJ, Gil J, da Fonseca N. Schimke immuno-osseous dysplasia: case report and review of 25 patients. *J Med Genet* 1999;36:786-9.
2. Tylki-Szymańska A, Pyrkosz A, Krajewska-Walasek M, Michałkiewicz J, Kowalska A, Rokicki D. Schimke immuno-osseous dysplasia: two cases. *Pediatr Radiol* 2003;33:216-8.
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. Rodrigo F, Ferrer-Cañabate J, Gracia S, et al. Clinical quiz. Schimke immunoosseous dysplasia syndrome (SIOD). *Pediatr Nephrol* 2001;16:606-8.
5. Dhillon AS, Chapman S, Milford DV. Cerebellar defect associated with Schimke immuno-osseous dysplasia.

Eur J Pediatr 2001;160:372-4.

6. Ozdemir N, Alpay H, Bereket A, et al. Membranous nephropathy in Schimke immuno-osseous dysplasia. *Pediatr Nephrol* 2006;21:870-2.
7. Lücke T, Marwedel KM, Kanzelmeyer NK, et al. Generalized atherosclerosis sparing the transplanted kidney in Schimke disease. *Pediatr Nephrol* 2004;19:672-5.
8. Hunter KB, Lücke T, Spranger J et al. Schimke immunoosseous dysplasia: defining skeletal features. *Eur J Pediatr*. 2010;169:801-11.
9. Clewing JM, Fryssira H, Goodman D, et al. Schimke immunoosseous dysplasia: suggestions of genetic diversity. *Hum Mutat* 2007;28:273-83.
10. Sigurdardottir S, Myers SM, Woodworth JM, Raymond GV. Mental retardation and seizure disorder in Schimke immunoosseous dysplasia. *Am J Med Genet* 2000;90:294-8.
11. Zivcjak M, Franke D, Zenker M, et al. SMARCAL1 mutations: a cause of prepubertal idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Res* 2009;65:564-8.
12. Clewing JM, Antalffy BC, Lücke T, et al. Schimke immuno-osseous dysplasia: a clinicopathological correlation. *J Med Genet* 2007;44:122-30.

YAZIŞMA ADRESİ

*Uzm. Dr. İlknur AĞIRMAN GİRİŞGEN
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik
Nefroloji Bilim Dalı, AYDIN, TÜRKİYE*

Telefon : 256 444 1 256
E-Posta : igirisgen78@hotmail.com

Geliş Tarihi : 14.01.2010
Kabul Tarihi : 23.09.2010