

## Zespół Schimke (Schimke immuno-osseous dysplasia - SIOD) jako rzadka przyczyna zespołu nerczycowego

Zespół Schimke (SIOD-Schimke immuno-osseous dysplasia) należy do grupy rzadkich, genetycznie uwarunkowanych zespołów nerczycowych. Charakteryzuje się źle rokującą nefropatią oporną na stosowane leczenie, nieproporcjonalną niskorosłością, hiperpigmentowymi plamkami na tułowiu, spłaszczeniem trzonów kręgow i zmianami dysplastycznymi stawów biodrowych oraz limfopenią. Opisuje się także udary niedokrwienne mózgu. U 50-60% pacjentów wykrywa się mutację genu SMARCAL1 (2q 34-36), kodującego białko remodulujące chromatynę. W pracy omówiono zespół Schimke w oparciu o piśmiennictwo oraz przedstawiono przypadek chłopca, u którego w trakcie leczenia steroido-opornego zespołu nerczycowego (zmiany biopsyjne o typie FSGS) rozpoznano zespół SIOD, potwierdzony immunologicznie i ortopedycznie i genetycznie. Rozpoczęto leczenie steroidami, następnie wobec braku efektu wdrożono schemat Mendozы oraz leczenie cyklosporyną A (CsA). Z braku remisji, po ciężkim zapaleniu płuc, po 6 miesiącach zamieniono CsA na mykofenolan mofetilu. Po 4 latach obserwacji u pacjenta nie uzyskano remisji nefropatii, pogłębił się deficyt wzrostu, obserwuje się stałą limfopenię oraz spadek przesączania kłębuszkowego. U pacjenta potwierdzono 2 mutacje genu SMARCAL1, oboje rodzice są heterozygotami i nosicielami mutacji. Analiza danych piśmiennictwa potwierdza skuteczność przeszczepienia nerki jako definitywnego leczenia zespołu oraz - przy zaistnieniu wskazań - przeszczepienie komórek macierzystych.

(NEFROL. DIAL. POL. 2012, 16, 37-41)

## Schimke immuno-osseous dysplasia (SIOD) as infrequent cause of nephrotic syndrome

Schimke immuno-osseous dysplasia (SIOD) is rare, genetically determined nephropathy with multiorgan involvement. It is characterized by nephropathy refractory to medical treatment, disproportionate short stature, typical hyperpigmented skin macules, flattening of vertebrae due to spondyloepiphyseal dysplasia, hip joint dysplasia and T cells lymphopenia. The ischemic strokes are also described. Mutation of gene encoding the SMARCAL1 protein has been found in 50-60% patients. The paper presents the description of Schimke syndrome based on the publications and the case of 4,5 years patient with steroidoresistant nephrotic syndrome who was diagnosed to have SIOD. Kidney biopsy revealed hilar type FSGS. The steroid plus cyclosporine A treatment was started, but no remission was achieved after cyclosporine A and Mendoza schedule therapy. After 6 months the boy underwent severe pneumonia, CsA was discontinued and mycophenolan mophetil was introduced. SIOD was confirmed after immunological and orthopedic evaluation. At that time, genetic studies showed two mutations in SMARCAL1 gene, both parents were carriers of one mutation. After 4 years follow-up patient presents increasing growth deficit, persistence proteinuria and decline of glomerular filtration. According to the literature, kidney transplantation remains the only effective treatment of nephropathy and hematopoietic stem cell transplantation should be considered - if indicated.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2013, 17, 37-41)

### Wstęp

Zespół Schimke opisywany w piśmiennictwie jako *Schimke immuno-osseous dysplasia* (SIOD) należy do grupy rzadkich, dziedziczonych autosomalnie recesywnie nefropatii z towarzyszącymi charakterystycznymi objawami wielonarządowymi: zajęciem nerek, układu szkieletowego, immunologicznego, hematologicznego, naczyniowego (udary OUN), z typowymi zmianami

skórnymi i dysmorfia twarży. Inne rzadziej występujące zaburzenia to: niedoczynność tarczycy, enteropatia oraz choroby o podłożu autoimmunologicznym [1,11]. Pierwszy opis zespołu przedstawiony przez *Schimke* i wsp. pochodzi z 1971 r. [9]. Jak dotąd w literaturze opisano około 70 dzieci z tym zespołem chorobowym, w tym 2 przypadki z Polski przedstawione przez radiologów z Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie [10].

Katarzyna ZACHWIEJA<sup>1</sup>

Anna MOCZULSKA<sup>1</sup>

Monika MIKLASZEWSKA<sup>1</sup>

Ewa WIERZCHOWSKA-SŁOWIACZEK<sup>1</sup>

Iwona OGAREK<sup>1</sup>

Joanna KWINTA-RYBICKA<sup>1</sup>

Katarzyna WILKOSZ<sup>1</sup>

Dorota DROŻDŻ<sup>1</sup>

Zofia STEC<sup>1</sup>

Barbara URBANOWICZ<sup>2</sup>

Jacek A. PIETRZYK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nefrologii Dziecięcej Katedry Pediatrii Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii Collegium Medicum UJ w Krakowie  
Kierownik Kliniki:  
Prof. dr hab. med. Jacek A. Pietrzyk

<sup>2</sup>Pracownia Mikroskopii Elektronowej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie  
Kierownik Pracowni:  
Dr n. przyr. Barbara Urbanowicz

### Słowa kluczowe:

- zespół Schimke
- ogniskowo-segmentalne szklwienie kłębuszków
- nefropatia uwarunkowana genetycznie

### Key words:

- Schimke syndrome
- focal-segmental glomerulosclerosis
- genetic nephropathy

### Adres do korespondencji:

Dr med. Katarzyna Zachwieja  
Klinika Nefrologii Dziecięcej P-A IP UJ CM w Krakowie,  
ul. Wielicka 265, 30-633 Kraków,  
e-mail: katarzyna.zachwieja@gmail.com

Do typowych cech klinicznych obserwowanych u dzieci z SIOD należą:

1. Niskorosłość nieproporcjonalna - (98% dzieci) manifestująca się skróceniem szyi i tułowia ze znaczną lordozą lędźwiową i wystającym brzuchem (rycina 1 i rycina 2)

2. Dysmorfia: szeroka, nasada nosa (65%) i bulwiasty koniuszek nosa (83%) (patrz rycina 1)

3. Hiperpigmentowe, małe plamki na skórze) na tułowia, (jak café au lait), mogące też występować na rękach, szyi i nogach (85%) (rycina 3)

4. Dysplazja kręgowo-nasadowa (*spondyloepiphyseal dysplasia* - 86%). Najbardziej typową nieprawidłowością radiologiczną są okrągłe i łagodnie spłaszczone trzony kręgów, niewielka deformacja nasady głowy kości udowej i spłycone, dysplastyczne panewki stawu biodrowego (patrz zdj. 4). Inne kostne nieprawidłowości są rzadkie. W późniejszym okresie dzieciństwa może to prowadzić do coxartrozy i osteopenii trzon kręgów.

5. Postępująca nefropatia oporna na steroidy. Wszyscy pacjenci z SIOD mają białkomocz; w 64% obserwuje się progresję do schyłkowej niewydolności nerek (SNN). W biopsji nerki stwierdza się FSGS bez cech patognomicznych (92%).

6. Niedobór limfocytów T i zaburzenia odporności komórkowej (97%). Liczby zarówno limfocytów CD4 i CD8 są zmniejszone, aczkolwiek stosunek CD4/CD8 pozostaje prawidłowy.

Cechy fenotypowe charakterystyczne dla SIOD wymieniono w tabeli I

Zespół *Schimke* jest bardzo rzadkim schorzeniem, uwarunkowanym genetycznie, u podłoża którego leży mutacja genu SMARCAL 1 (*swi/snf-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin, subfamily-a-like-1 gene*). Jest to jak dotąd jedyny gen, którego mutacja została znaleziona w tym zespole. Gen ten znajduje się na chromosomie 2, q34-36. Białko, będące produktem tego genu bierze udział w modelowaniu chromatyny – czyli w cyklu proliferacji komórek. Uważa się, że wielonarządowa manifestacja zespołu SIOD wynika z selektywnie zaburzonego cyklu proliferacji komórek (zaburzona chondrogenesa, proliferacja limfocytów T). *Elizondo* i wsp. wykazali, że ciężkość zespołu SIOD jest odwrotnie proporcjonalna od aktywności genu SMARCAL 1, brak SMARCAL1 mRNA skutkuje najpoważniejszym obrazem klinicznym [5]. Gen ten jest znajdowany u około 50% pacjentów z klinicznymi cechami SIOD. W literaturze zwraca się uwagę na słabą korelację fenotypowo-genotypową, co oznacza, że być może inne, dodatkowe geny mają znaczenie w tym zespole [4]. *Hunter* i wsp. stwierdzili, że nie ma różnic w zaburzeniach kostno-szkieletowych pomiędzy pacjentami z zespołem SIOD i z obecną mutacją, a pomiędzy tymi, którzy mutacji nie mają [6]. Pewne podobieństwo fenotypowe istnieje pomiędzy chorymi na hipoplazję chrząstek i włosów (*cartilage-hair hypoplasia*) a chorymi na SIOD [3, 8]. Ostatnio *Heravi* i wsp. wykazali, że te dwie choroby mają jednak odrębne zaburzenia genetyczne i kliniczne [2].

Tabela I

Charakterystyczne cechy fenotypowe dla zespołu Schimkiego. Na podstawie [1,3,6].  
Phenotype characteristic feature of Schimke syndrome. Based on [1,3,6].

cechy fizykalne	a) szeroka nasada nosa b) bulwiasty koniuszek nosa c) mikrodontia d) hiperpigmentowe plamki na skórze e) hipoplastyczne włosy f) krótka szyja g) krótki tułów h) lordoza lędźwiowa i) wystający brzuszek j) zmętnienia rogówki
wzrost	a. IUGR (intrauterine growth retardation) b) nieproporcjonalna niskorosłość c) skolioza
zaburzenie endokrynologiczne	a) niedoczynność tarczycy
zaburzenia kostne	a) spłaszczone trzony kręgów b) hipoplastyczne panewki stawów biodrowych c) nieprawidłowe głowy kości udowych d) ograniczony wyrost w stawie łokciowym
zaburzenia hematologiczne i immunologiczne	a) limfopenia w zakresie limfocytów T b) nieprawidłowa odpowiedź limfocytów T na mitogeny c) niedokrwistość d) trombocytopenia; neutropenia
zaburzenia nefrologiczne	a) FSGS b) białkomocz i zespół nerczycowy c) schyłkowa niewydolność nerek (SNN) d) nadciśnienie tętnicze
zaburzenia naczyniowe	a) bóle głowy b) udary ośrodkowego układu nerwowego (OUN) c) ataki niedokrwienne (TIA)
inne	a) chłoniaki niezaiaricze b) enteropatia jelitowa c) zaburzenia autoimmunologiczne [11]

Opisano rodzinne występowanie tego zespołu, choć większość przypadków jest sporadyczna, jak w przypadku przedstawionego poniżej pacjenta. Jak na razie badania (testy) genetyczne są dostępne tylko w niewielu ośrodkach na świecie (w Europie – m.in. w Niemczech w Bochum), nierzadko w ramach badań naukowych.

Występowanie zespołu SIOD w znaczący sposób skraca czas życia pacjentów. Zwykle osoby z nasilonymi objawami umierają w okresie dzieciństwa lub jako młodzi dorośli z powodu udaru CSN, ciężkich infekcji lub schyłkowej niewydolności nerek. Pacjenci z łagodniejszą formą zespołu przeżywają do okresu dojrzałości, zwykle nie mają objawów neurologicznych ani cech niewydolności szpiku kostnego.

Nefropatia jest bardzo stałym objawem i zwykle prowadzi do SNN. Pierwszym objawem jest białkomocz i zespół nerczycowy, pojawiający się w okresie pomiędzy 4-7 rokiem życia. Zwykle w biopsji nerki opisuje się FSGS, choć występują też zmiany minimalne, czy nawet nefronoftyza. Nie jest jasna korelacja patofizjologiczna opisywanej mutacji w genie SMARCAL1 a rozwojem choroby nerek. Nefropatia jest oporna na steroidy i wszystkie metody leczenia immunosupresyjnego, choć opisuje się zmniejszenie białkomoczu przy terapii CsA i inhibitorami ACE. Czas progresji choroby do SNN wynosi od kilku do kilkunastu lat od wystąpienia pierwszych objawów.

Jedynym skutecznym, uznanym leczeniem w SNN w SIOD jest zabieg przeszczepienia nerki. Są przykłady dobrej, wieloletniej funkcji greftu u pacjentów z SIOD, choć

*Lucke* i wsp. podkreślają problem doboru optymalnej immunosupresji u tych pacjentów [3, 5]. Autorzy ci przedstawili pięciu chorych po skutecznym przeszczepieniu nerki, u których zastosowano redukcję immunosupresji w postaci monoterapii [7]. Uważa się, że powikłania potransplantacyjne są częstsze u pacjentów z zespołem SIOD w porównaniu do innych biorców. Supresja szpiku nie jest typowym powikłaniem. Nie opisuje się także nawrotu choroby w nerce przeszczepionej. Poważnym problemem u pacjentów po transplantacji jest nasilenie się immunosupresji wynikającej z zespołu SIOD i stosowanego leczenia. *Boerkoel* i wsp. podsumowali powikłania występujące po przeszczepieniu nerki w grupie 12 pacjentów z SIOD. Były to powikłania naczyniowe, związane bezpośrednio z samym zaburzeniem genetycznym, choroba płuc o charakterze zwłóknienia, infekcja wirusową *Epstein-Barr*, epizod ostrego odrzucania z koniecznością kolejnej transplantacji. Czas funkcjonowania nerki przeszczepionej wynosił od kilku miesięcy do 10 lat [3].

Powyższe doniesienia ilustrujemy przykładem naszego pacjenta M. Z., urodzonego w 2004 r., z typowymi cechami SIOD, który pozostaje w leczeniu Kliniki Nefrologii Dziecięcej P-A IP UJ CM w Krakowie i jest trzecim opisem przypadku tego zespołu w Polsce [10].

Chłopiec w wieku 4,5 lat został przyjęty do Kliniki z powodu zwiększającego się białkomoczu, utrzymującego się od 1,5 roku. W wywiadzie wcześniactwo, cechy opóźnionego wzrastania wewnątrzmacicznego IUGR, cięża V, poród III (2 wcześniejsze poronie-



**Rycina 1**  
Typowe cechy dysmorficzne SIOD (szeroka nasada nosa, "bulwiasty" nos (A, B) oraz niskorosłość z nasileniem lordozy lędźwiowej i wystającym brzuszkiem (C). (Boerkoel C.F. 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). Przedruk za zgodą autora. Characteristic features of SIOD. Note the broad nasal bridge and bulbous nasal tip (A, B), the short neck and trunk (C), lumbar lordosis and protruding abdomen (C). Copy with author's permission.



**Rycina 2**  
Prezentowany pacjent. Typowe cechy dysmorfii dla zespołu Schimkiego.  
The typical dysmorphic features for SIOD in presented patient.

nia) w 32 tygodniu, masa urodzeniowa ciała 1500 g, tendencja do leukopenii. Dziecko było podatne na częste infekcje górnych dróg oddechowych. Wywiad rodzinny w kierunku chorób nerek - negatywny. Fizykalnie: pacjent drobnej budowy, niskorosły



**Rycina 3**  
Hiperpigmentowe plamki na skórze tułowia u opisanego pacjenta.  
Hyperpigmented macules on the skin in presented patient.

(96,5 cm - wiek 4,5 lat, poniżej 3 p.c. wzrostu) z zaznaczonym skróceniem długości tułowia, wystającym brzuszkiem, nasiloną lordozą, licznymi drobnymi, ciemnymi, hiperpigmentowymi plamkami na tułowiu, niewielką dysmorfia twarzy (typową dla zespołu SIOD - patrz zdjęcie rycina 3), nie stwierdzano obrzęków. Zwracał uwagę nieco „kaczkowaty” chód chłopca. U zdrowej siostry i ojca pacjenta również znaleziono plamki hiperpigmentowe na skórze tułowia. Rozwój intelektualny chłopca był prawidłowy. Ciśnienie tętnicze pozostawało w normie.

W badaniach laboratoryjnych w badaniu moczu stwierdzono izolowany białkomocz (maks. 9,1 g/ dobę), biochemiczne niepełne cechy zespołu nercycowego: stężenie białka - 54,1 g/l ; albuminy - 31,5 g/l;

hipercholesterolemię (cholesterol całkowity-7,45, trójglicerydy - 0,57 mmol/l); funkcja nerek była prawidłowa, stężenia mocznika - 4,7 mmol/l, kreatyniny - 41,3  $\mu$ mol/l, cystatyny C - 0,64 mg/l; wyliczony eGFR wg Schwartz'a ze wzoru z 2009 r. - 90,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. W badaniach immunologicznych obniżone stężenie IgG.

W morfologii krwi obserwowano tendencję do leukopenii, pozostałe wyniki badań laboratoryjnych pozostawały w normie. Ultrasonograficzny obraz nerek - prawidłowy.

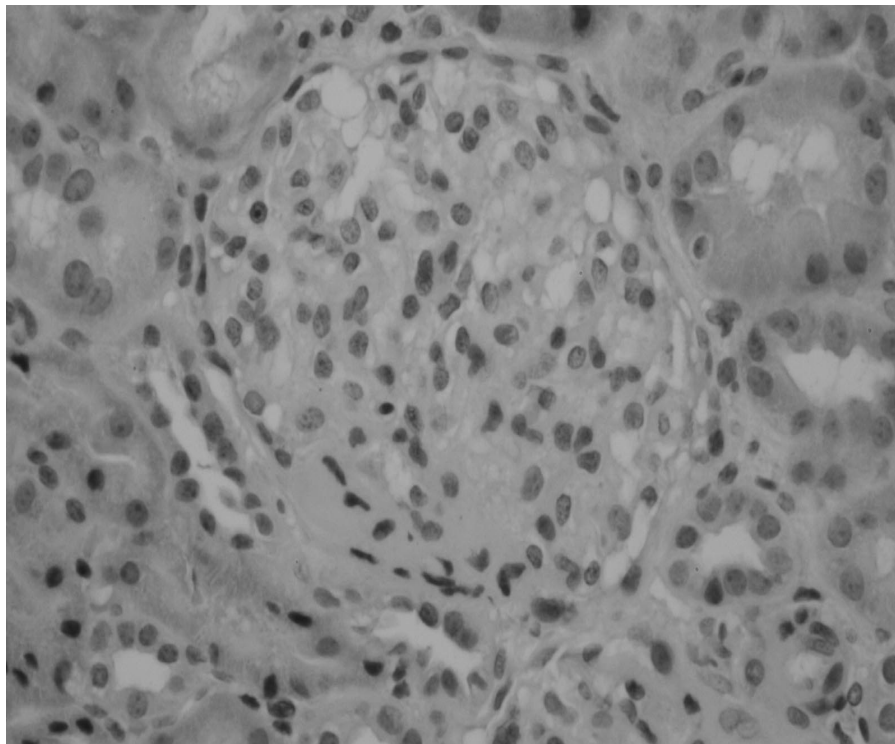
W wykonanej biopsji nerki opisano w 16 kłębkach szkliwienie obszaru bieguna naczyniowego z obecnością guzków hialinowych, 1 kłębek całkowicie zeszkliwił. Ultrastrukturalnie stwierdzono ubytki podocytów oraz cechy szkliwienia mezangium. W całości obraz zmian morfologicznych odpowiadał FSGS w postaci *hilar type* (patrz rycina 5). W mikroskopie immunofluorescencyjnym wykazano obecność złogów IgM, C1q oraz - śladowo, segmentalnie słabo dodatnie IgG, i IgA. C3c, C4 - ujemne. Barwienie na amyloid było ujemne.

U pacjenta rozpoczęto terapię steroidami, uzyskując jednakże tylko zmniejszenie białkomoczu do ok. 3 g/l, bez remisji. Następnie, wobec stwierdzenia steroidoporności rozpoczęto leczenie pulsami Solu-Medrolu w dawce 15 mg/kg wg schematu Mendozy, następnie dołączono do terapii cyklosporynę A (stężenia C0 CsA w zakresie od 100-150 ng/ml), dołączone także ACE inhibitor (Ramipril). Z powodu zmian o na skórze tułowia, występujących u ojca i siostry pacjenta skonsultowano neurologicznie i okulistycznie (podejrzanie neurofibromatozy typu 1). Pobrano krew na badania genetyczne (nie stwierdzono mutacji genu WT1 i NPHS2). Pomimo dotychczasowego leczenia i dołączenia ARB (Losartan) u pacjenta nie uzyskano remisji choroby. Po 6 m-c le-



Rycina 4

RTG stawów biodrowych: Biodra z „lateralizacją” szerokie szpary stawowe i nasady kości udowych, bez cech zwichnięcia. Obraz bioder jest charakterystyczny dla dysplazji nasadowej.  
Hip Xray. The hips with "lateralization", the broad joint cracks with the proximal femoral epiphyses, without the dislocation. The hip picture is characteristic for epiphyseal dysplasia.



Rycina 5

Biopsja nerki. Zdjęcie przedstawia kłębek nerkowy z widoczną hialinizacją bieguna naczyńowego. Barwienie rutynowe hematoksylina-eozyna, powiększenie 200x.  
Kidney biopsy of the presented patient: The glomerulus with the hyalinosis of the perihilar region. Hematoxylin and eosin staining, magnification 200 x.

czenia pacjent przebył ciężkie zapalenie płuc, wymagające czasowego odstawienia CsA. Od lipca 2009 - przerwano schemat Mendozy, odstawiono CsA i dołączono mykofenolan mofetilu, ponownie zwiększając dawkę steroidów - co skutkowało zmniejszeniem białkomoczu ale brakiem remisji.

Po postawieniu wstępnego rozpoznania zespołu *Schimkiego* przeprowadzono konsultacje:

1. Immunologiczną. W badaniach wykryto limfopenię w zakresie limfocytów T

(CD4, CD8, CD3), podobnie obniżona była liczba limfocytów B i komórek NK, przy prawidłowych proporcjach komórek. W testach stymulacyjnych uzyskano słabą odpowiedź na stymulację mitogenami, niskie stężenie IgG. Zlecono wstępne typowanie HLA całej rodziny przy ew. wskazaniach do przeszczepienia komórek macierzystych oraz długofalowe leczenie profilaktyczne zapobiegające infekcjom dróg oddechowych (podaż Azytromycyny, aktualnie zamienionej na wyciąg z grasicy).

2. Ortopedyczną. Biodra badaniem fizykalnym - prawidłowe. Kręgosłup prosty. Na zdjęciach rentgenowskich stawów biodrowych zauważono „lateralizację”, szerokie szpary stawowe i nasady kości udowych „inne” niż w prawidłowym biodrze, bez zwichnięcia. Obraz RTG bioder (charakterystyczny dla dysplazji nasadowej odpowiadał dokładnie obrazowi opublikowanemu w pracy o zespole Schimke) - patrz rycina 4.

3. Endokrynologiczną. Kliniczne cechy eutyreozy, wyniki badań hormonów tarczycy w/n. Tempo wzrastania wynosiło 2cm/rok i było wyraźnie spowalniające. Wzrost oceniono poniżej 3 p.c. dla płci i wieku (-3,1 S.D.).

Wobec przekonującego obrazu klinicznego dla SIOD zdecydowano o odstawieniu mykofenolanu mofetilu i ponownie, od lutego 2010 r. włączono CsA, którą wobec braku zmniejszenia białkomoczu oraz pogarszającej się funkcji nerek odstawiono po 1,5 roku.

W chwili obecnej pacjent jest na terapii objawowej ramiprylem, otrzymuje inhibitory pompy protonowej oraz statynę, kwas foliowy, preparaty żelaza, mieszanek alkalizującą *Shohla*. Z uwagi na narastającą niedokrwistość odstawiono sartan i rozpoczęto leczenie erytropoetyną. Aktualnie obserwuje się szybki spadek filtracji kłębuszkowej, eGFR wg *Schwartz* 2009 wynosi 25 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, białkomocz do 10 g/l, stałe biochemiczne cechy zespołu nerczykowego, niedokrwistość i stałe niewielka leukopenia. W USG - nerki nieco mniejsze, zwiększona echogeniczność kory nerek.

U pacjenta przez cały okres obserwacji nie obserwowano ciężkich infekcji, w marcu 2011 wystąpił epizod infekcji jelitowo-żołądkowej, wymagającej hospitalizacji. W kwietniu 2011 (po kontakcie z farbami) obserwowano epizod masywnych uogólnionych obrzęków nerczykowych, które szybko ustąpiły po leczeniu diuretykami. Po 4 latach obserwacji stwierdzamy klinicznie nasilenie się niskorosłości (aktualny wzrost chłopca 106 cm (< 3 p.c. przy wieku 8 lat) i cech dysmorficznych. Rozwój intelektualny chłopca pozostaje w normie.

Otrzymano potwierdzenie obecności 2 mutacji w genie SMARCAL1, oboje rodzice chłopca są nosicielami mutacji (badanie wykonano w Uniwersytecie w Bochum). Mutację stwierdzono w eksonie 12:c1859G>A p.Trp620Stopp i w eksonie 17:c.2542G>T p.Glu848Stopp genu SMARCAL1. U ojca dziecka stwierdzono nosicielstwo mutacji w eksonie 12, a u matki dziecka - w eksonie 17 genu.

#### Omówienie

Przedstawiony przez nas przebieg nefropatii u pacjenta jest typowy dla dzieci z zespołem Schimkiego. U chłopca należy się spodziewać progresji niewydolności nerek i szybkiej kwalifikacji do transplantacji nerki. Objawy z zakresu innych układów (niskorosłość, cechy IUGR, zaburzenia kostne i immunologiczne oraz zmiany skórne i dysmorfia twarzy) u opisywanego chłopca okazały się bardzo charakterystyczne i pozwoliły na postawienie prawidłowego rozpoznania, potwierdzonego badaniem genetycznym. Umożliwiło to także na zmniejszenie immunosupresji i ułatwiło decyzję o mo-

dyfikacji leczenia, aczkolwiek jedynie o charakterze objawowym - a nie przyczynowym.

Niskorosłość jest klasycznym objawem SIOD, nie wiąże się z opóźnieniem wieku szkieletowego i zaburzeniami hormonalnymi, choć u niektórych dzieci opisywano subkliniczną niedoczynność tarczycy. Leczenie hormonem wzrostu było nieskuteczne we wszystkich opisanych przypadkach [3], dlatego nie kwalifikowano chłopca do tej terapii.

Przedstawiony pacjent wykazywał także typowe zaburzenia immunologiczne w postaci limfopenii, zwłaszcza w zakresie limfocytów T (CD3, CD4 i CD8) z prawidłowym stosunkiem tych komórek i słabą ich odpowiedzią na mitogeny. U niektórych chorych zaburzenia immunologiczne i współistniejąca niewydolność szpiku są na tyle zaawansowane, że są wymagają przeprowadzenia przeszczepienia komórek macierzystych. Petty i wsp. przedstawili skuteczne przeszczepienie szpiku i następnie nerki u chłopca z SIOD, aczkolwiek z poważnymi powikłaniami potransplantacyjnymi [8].

Istotne powikłania neurologiczne w postaci objawów udarowych, silnych bólów głowy, napadów padaczkowych i innych - jak na razie nie dopełniły klinicznego obrazu pacjenta. Uważa się, że objawy te mają podłoże naczyniowe i są częstą przyczyną

zgonów oraz znacznego kalektwa dzieci z SIOD. U wielu pacjentów opisywano występowanie tych powikłań powyżej 10 r.ż. Leczenie profilaktyczne tych zaburzeń okazało się jednak mało skuteczne [3].

#### Podsumowanie

Zespół *Schimke* jest bardzo rzadkim schorzeniem o wielonarządowej manifestacji, wpływającym istotnie na skrócenia życia pacjentów. Nefropatia z zespołem nerczycowym należy do najbardziej stałych objawów. Na podstawie charakterystycznej i podstawowej symptomatologii klinicznej oraz radiologicznej można postawić rozpoznanie choroby. W większości przypadków leczenie ma charakter wspierający i objawowy, choć przeszczepienie nerki i szpiku jest skuteczną terapią niewydolności tych narządów.

#### Piśmiennictwo

1. Baradaran-Heravi A., Morimoto M., Luecke T. et al.: GeneReviews. Pagon R.A., Bird T.D., Dolan C.R., et al. (ed.). Last Update: March 22, 2011.
2. Baradaran-Heravi A., Thiel C., Rauch A.: Clinical and Genetic Distinction of Schimke Immuno-osseous Dysplasia and Cartilage-Hair Hypoplasia. *Am. J. Med. Genet.* 2008, 146.
3. Boerkoel C.F., O'Neill S., Andre J. L. 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.

4. Clewing J., Antalffy B.C., Lucke T. et al.: Schimke immuno-osseous dysplasia a clinicopathological correlation. *J. Med. Genet.* 2007, 44, 122.
5. Elizondo K. I., Cho K. S., Zhang W. et al.: Schimke immuno-osseous dysplasia: SMARCAL1 loss of function and phenotypic correlation. *J. Med. Genet.* 2009, 46, 49.
6. Hunter K.B., Lucke T., Spranger J. et al.: Schimke immunoosseous dysplasia: defining skeletal features. *Eur. J. Pediatr.* 2009, 161, 801.
7. Lucke T., Kanzelmeyer N., Baradaran-Hevari A. et al.: Improved outcome with immunosuppressive monotherapy after renal transplantation in Schimke-immuno-osseous dysplasia. *Pediatr. Transplant.* 2009, 13, 482.
8. Petty E. M., Yanik G.A., Hutchinson R.J. et al.: Successful bone marrow transplantation in a patient with Schimke immuno-osseous dysplasia. *J. Pediatr.* 2000, 137, 882.
9. Schimke R.N., Horton W.A., King C.R.: Chondroitin - 6 sulfataria, defective cellular immunity, and nephrotic syndrome. *Lancet* 1971, 2, 1088.
10. Tylki-Szymańska A., Pyrkosz A., Krajewska-Walasek M.: Schimke-immuno-osseous dysplasia - two cases. *Pediatr. Radiol.* 2003, 33, 216.
11. Zieg J., Krepelova A., Heravi A. et al.: Rituximab resistant evans syndroem and autoimmunity in Schimke immuno-osseous dysplasia. *Pediatr. Rheumat.* 2011, 9, 27.