

## Caso raro de síndrome nefrótica: síndrome de Schimke

Rare case of nephrotic syndrome: Schimke syndrome

## Autores

Anna Kelly Krislane de Vasconcelos Pedrosa<sup>1,2</sup>Luiz Fernando Oliveira Torres<sup>1</sup>Ana Corina Brainer Amorim da Silva<sup>3</sup>Adrianna Barros Leal Dantas<sup>4</sup>Káthia Liliâne da Cunha Ribeiro Zuntini<sup>1,4</sup>Lia Cordeiro Bastos Aguiar<sup>5</sup><sup>1</sup> Universidade Estadual do Ceará.<sup>2</sup> Hospital Infantil Albert Sabin.<sup>3</sup> Hospital Geral Waldemar de Alcantara.<sup>4</sup> Universidade de São Paulo.<sup>5</sup> Universidade Federal de São Paulo

Data de submissão: 04/10/2015.

Data de aprovação: 27/11/2015.

## Correspondência para:

Anna Kelly Krislane de Vasconcelos Pedrosa.  
Universidade Estadual do Ceará.Rua Moreira Gomes, nº 795,  
Vila União, Fortaleza, CE,  
Brasil.

CEP: 60410-722

E-mail: krislanekv@gmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20160057

## RESUMO

A síndrome Schimke corresponde à displasia imuno-óssea, associada à doença renal progressiva secundária à síndrome nefrótica córtico-resistente, podendo haver outras anormalidades como hipotireoidismo e aplasia de medula óssea. Trata-se de uma patologia genética rara, com poucos relatos na literatura. O acometimento renal mais frequente é uma síndrome nefrótica por glomeruloesclerose segmentar e focal e falência renal progressiva. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de síndrome de Schimke, investigação diagnóstica e condução do caso.

**Palavras-chave:** osteocondrodisplasias; síndrome nefrótica; síndromes de imunodeficiência.

## INTRODUÇÃO

A displasia imuno-óssea tipo Schimke (DIOS) foi descrita inicialmente em 1971 por Schimke, caracterizada por displasia espondiloepifisiária, imunodeficiência de células T e doença renal progressiva com proteinúria nefrótica.<sup>1</sup>

DIOS é uma desordem autossômica recessiva. Há aproximadamente 50 casos descritos na literatura até então, não sendo observada relação com sexo, etnia e localização geográfica. A exata prevalência da doença ainda é desconhecida.<sup>2</sup>

As evidências clínicas da DIOS são: displasia espondilo-epifisiária com dano no crescimento, fácies típica, síndrome nefrótica por glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) e falência renal progressiva, linfopenia recorrente, imunodeficiência de células T e *nevus* pigmentado.<sup>2</sup> Outros achados incluem: hipotireoidismo, isquemia

## ABSTRACT

Schimke syndrome corresponds to dysplasia of bone and immunity, associated with progressive renal disease secondary to nephrotic syndrome cortico-resistant, with possible other abnormalities such as hypothyroidism and blond marrow aplasia. It is a rare genetic disorder, with few reports in the literature. The most frequent renal involvement is nephrotic syndrome with focal segmental glomerulosclerosis and progressive renal failure. The objective of this study was to report a case of Schimke syndrome, diagnostic investigation and management of the case.

**Keywords:** immunologic deficiency syndromes; osteochondrodysplasias; nephrotic syndrome.

cerebral transitória e aplasia de medula óssea. A literatura também sugere associação com malformações dentárias, complicações neurológicas como cefaleia crônica, doenças autoimunes e câncer, incluindo linfoma não Hodgkin e osteossarcoma.<sup>3,4</sup>

## RELATO DE CASO

Escolar de 9 anos, feminina, cor parda, natural e procedente de Boa Viagem-CE, pais e irmã saudáveis, sem história de consanguinidade.

História materno-obstétrica sem intercorrências. Ultrassom obstétrico não evidenciou malformações. Criança nasceu de parto cesáreo por oligoamnio grave e trabalho de parto prematuro em janeiro de 2006. Foi pequena para idade gestacional (36 semanas, pesando 1,750 kg). Não foi diagnosticada malformação no exame do recém-nascido.

Mãe nega intercorrências nos primeiros dias de vida. Teste do pezinho sem alterações para hipotireoidismo congênito (TSHn: 2,70 UI/L) e fenilcetonúria (PKU: 1,6 mg/dL). Puericultura realizada irregularmente na atenção básica do município de Boa Viagem. História alimentar adequada em todas as fases da vida.

Apresentou marcos de desenvolvimento neuropsicomotor em períodos adequados, mas, desde os 5 meses, mãe percebeu que estava abaixo do peso e estatura para idade. Apenas aos 2 anos foi alertada quanto ao retardo de crescimento. Até os 2 anos, apresentou apenas infecções comuns da infância. Entre 2 e 4 anos, apresentou três infecções graves, com internação hospitalar em duas delas.

Em julho de 2010 (4 anos de idade), durante internação hospitalar no município de origem por pneumonia comunitária, foi evidenciado atraso importante do crescimento e de ganho de peso (9,7 kg e 72 cm → abaixo do percentil 3). No mês seguinte, criança foi então encaminhada ao serviço de Endocrinopediatria do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), em Fortaleza-CE. Ao exame físico, estágio puberal M1P1, tireoide não palpável, fronte olímpica, cabelos finos e esparsos, *pectus carintum*. Desvio padrão de peso e altura: -7. Desenvolvimento neuropsicomotor normal. Ultrassonografia de tireoide evidenciando redução de ecogenicidade difusa do parênquima tireoidiano. Raios-X de idade óssea adequado para idade. Exames laboratoriais iniciais, vide Quadro 1.

Foi diagnosticada com hipotireoidismo e síndrome nefrótica, sendo iniciado tratamento com levotiroxina e encaminhada aos serviços de Nefropediatria e Genética (dezembro de 2010) para investigar desproporção tronco-membros associada a fácies sindrômica (hipertelurismo, alopecia difusa, baixa implantação auricular). Levantada hipótese de alteração de TSH secundária à síndrome nefrótica. Posteriormente, foi diagnosticada displasia óssea (desproporção troco-membro, vértebras achatadas e epífises femorais displásicas).

Em dezembro de 2010, evoluiu com síndrome nefrótica, hipertensão arterial e *clearance* de creatinina estimado (Schwartz) compatível com doença renal crônica estágio II (76,4 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Foi submetida à terapia com esteroides por cinco meses, comportando-se como córtico-resistente. Realizada biópsia renal (maio de 2011) evidenciando glomeruloesclerose segmentar e focal (5/31) - GESF e atrofia tubular focal com fibrose intersticial discreta.

Fez uso de ciclosporina e prednisona via oral entre setembro de 2011 e agosto de 2012, de forma intermitente devido a quadros infecciosos. Suspensa por neutropenia persistente, manutenção de proteinúria maciça e perda progressiva de função renal. Manteve-se em acompanhamento ambulatorial, em uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA), diuréticos (espironolactona e tiazídico), betabloqueador e estatina, bem como medidas conservadoras para doença renal crônica.<sup>4</sup>

Em dezembro de 2012, *clearance* de creatinina estimado (Schwartz) = 27,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup> e ultrassonografia evidenciava rins de dimensões reduzidas difusamente e perda da diferenciação córtico-medular.

Realizada investigação de infecções de repetição (seis episódios de pneumonia comunitária, sendo cinco graves, uma otite média aguda supurativa e três episódios graves de herpes zoster no período de um ano) pelo serviço de Imunologia, que evidenciou imunodeficiência de células T, B e NK, conforme Quadro 2.

Estabelecido diagnóstico clínico de síndrome de Schimke em fevereiro de 2013. Paciente apresentava: hipotireoidismo, displasia óssea (desproporção troco-membro, vértebras achatadas e epífises femorais displásicas), imunodeficiência, síndrome nefrótica córtico-resistente de difícil controle e fenótipo sindrômico. Demais órgãos e aparelhos investigados dentro da normalidade. Não foram realizados testes genéticos pela indisponibilidade no serviço.

Evoluiu com perda rápida da função renal (*clearance* de creatinina estimado em setembro de 2014: 13 ml/min/1,73m<sup>2</sup>-Schwartz), sendo submetida a transplante renal em novembro de 2014.

Atualmente, paciente mantém função renal normal (*clearance* de creatinina estimado em abril de 2015: 104,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup>- Schwartz), sem recorrência da síndrome nefrótica e com controle da função tireoidiana (TSH: 2,47 e T4livre: 1,7). Apresentou um quadro infeccioso grave (encefalite por vírus *Epstein Baar*) e acidente vascular cerebral isquêmico em 2015, sem sequelas.

## DISCUSSÃO

O fenótipo DIOS pode variar de manifestação grave abrandada, conforme início intraútero ou tardio.<sup>2</sup> A única causa identificada é a mutação no gene SMARCAL 1, relacionada à proteína HepA, contudo, aproximadamente 50% dos pacientes não tem esta mutação detectada.<sup>5</sup>

**QUADRO 1** EXAMES ADMISSIONAIS, 2010

Exame	Valor	Referência	Unidades
TSH	6,8	07-6,0	mUI/L
T4livre	20,76	12-22	pmol/L
Anticorpo antiTG	26,7	< 40,0	IU/mL
Anticorpo antiTPO	8,12	< 35,0	IU/mL
Cortisol (matutino)	232,1	Matutino: 171-536 Vespertino: 64-327	nmol/L
PTH	19,9	12,0-72,0	pg/mL
Albumina	2,6	3,5-5,5	g/dL
GH	4,19	< 10	ng/mL
IGF-1	< 25ng/ml	4 anos: 49-283 5 anos: 50-286	ng/ml
IGFBP-3	2,32	4 anos: 1 - 4,7 5 anos: 1,1 - 5,2	µg/mL
IgA	125	15-250	mg/dL
IgG	700	340-1600	mg/dL
IgM	115	45-300	mg/dL
Cálcio	8,1	8,4 a 10,5	mg/dL
Fósforo	5,6	2,5 a 5,6	mg/dL
Potássio	4,5	3,5-5,0	mmol/L
Ureia	14	10-50	mg/dL
Creatinina	0,4	0,3 a 0,4 (adaptado para altura da criança)	mg/dL
Sumário de urina	Proteinúria (++++)	Ausente	
Proteinúria de 24h	548,07	20-150	mg/dL
Proteinúria de 24h	56,4	Normal < 5 Leve/Moderada 5-50 Maciça > 50	mg/Kg/dia
Triglicerídeos	417	Desejável < 150 Limítrofe: 150-199 Alto: 200-499 Muito alto > 500	mg/dL
Colesterol total	216,29	Ótimo < 150 Limítrofe: 150-169 Alto > 170	mg/dL

Fonte: elaborada pelos autores.

**QUADRO 2** EXAMES DA INVESTIGAÇÃO IMUNOLÓGICA, 2012

Exame	Valor	Conclusão
Imunofenotipagem de células T	Linfócitos T (CD3): 88,48% 1660/mm <sup>3</sup>	Normal
	Linfócitos B (CD19): 9,01% 169/mm <sup>3</sup>	→ muito baixo
	Linfócitos NK (CD56): 2,51% 47/mm <sup>3</sup>	p10: 217 → muito baixo
	<i>Linfócitos T</i>	p10: 618 → muito baixo
	CD 4: 10,55% 175/mm <sup>3</sup>	p90: 1024 → alterado
	CD8: 85,24% 1415/mm <sup>3</sup>	Normal: 0,1: 1 → alterado
	Relação CD4/CD8: 0,16% 3/mm <sup>3</sup>	
IgA	171	p50: 127
IgG	545	
IgM	103	p50: 86
IgE	6,14	p10: 10

Fonte: Elaborada pelos autores.

SMARCAL 1 é uma proteína de remodelamento fundamental para a integridade do genoma. Células SMARCAL 1 deficientes mostram forquilhas de replicação colapsadas, parada do ciclo celular em fase S, instabilidade cromossômica e hipersensibilidade genômica a agentes tóxicos, alterando a sensibilidade celular à replicação de agentes agressores.<sup>6</sup>

A síndrome nefrótica causada por doenças genéticas está associada a mutações em proteínas estruturais do glomérulo, alterando, assim, sua permeabilidade. Caracterizando-se por: apresentação precoce, baixa taxa de resposta ao tratamento e de recorrência após transplante. Cada mutação, no entanto, apresenta um espectro diferente de doença e gravidade. A maioria é resistente a esteroides, no entanto, há algumas formas de apresentação menos precoces, que têm boa resposta terapêutica a imunossuppressores, devendo ser considerada sua utilização individualmente.<sup>7</sup>

No rim fetal em desenvolvimento o gene SMARCAL1 é expresso no epitélio uretérico, estroma, mesênquima metanefrico, e em todas as fases do desenvolvimento do néfron. Em rins pós-natais, SMARCAL1 expressa-se nos túbulos epiteliais do néfron, túbulos coletores e glomérulo (podócitos e células endoteliais). Estudos sugerem que interrupções na integridade genômica durante o desenvolvimento fetal do rim contribuem para a patogênese da GESF em pacientes com DIOS.<sup>8</sup>

Há relato de melhora parcial da proteinúria com uso da ciclosporina na síndrome nefrótica córtico-resistente mesmo associada à doença genética, sendo propostos alguns mecanismos não imunossuppressores: vasoconstrição de arteríola aferente e redução da perda de albumina por alteração da taxa de filtração glomerular.<sup>9,10</sup> Contraindica-se, no entanto, o uso de ciclosporina em pacientes com grau avançado de atrofia tubular e fibrose intersticial na biópsia renal,<sup>11</sup> sendo seu uso visto com cautela também em decorrência de linfopenia e infecções recorrentes.

A síndrome nefrótica da DIOS não costuma responder ao tratamento com esteroides, mas há relatos de melhora transitória da proteinúria com uso de IECA, bloqueadores do canal renina-angiotensina (BRA) e ciclosporina. Nos casos mais graves de síndrome nefrótica e/ou no estágio de insuficiência renal crônica terminal, está indicado o transplante renal, não sendo relatada recorrência da síndrome nefrótica pós-transplante, embora as complicações infecciosas e cerebrovasculares ainda possam ocorrer, posto que a mutação SMARCAL afeta diversos sistemas além dos

glomérulos.<sup>2</sup> Não há consenso quanto ao transplante de medula óssea como terapia para o acometimento medular.<sup>12</sup>

É relatado que os pacientes acometidos com DIOS geralmente morrem nas primeiras duas décadas de vida por: infecções (23%), acidente vascular cerebral (17%), insuficiência renal (15%), hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca congestiva (15%), complicações do transplante de órgãos (9%), complicações de doenças linfoproliferativas (9%), hemorragia gastrointestinal (6%), aplasia de medula óssea (3%) e doença pulmonar restritiva aguda (3%).<sup>12</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Schimke RN, Horton WA, King CR, Martin NL. Chondroitin-6-sulfate mucopoly-saccharidosis in conjunction with lymphopenia, defective cellular immunity and the nephrotic syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1974;10:258-66.
2. Santangelo L, Gigante M, Netti GS, Diella S, Puteo F, Carbone V, et al. A novel SMARCAL1 mutation associated with a mild phenotype of Schimke immuno-osseous dysplasia (SIOD). *BMC Nephrol* 2014;15:41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-15-41>
3. Boerkoel CF, O'Neill S, André JL, Benke PJ, Bogdanović R, Bulla M, 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s004310050001>
4. Basiratnia M, Baradaran-Heravi A, Yavarian M, Geramizadeh B, Karimi M. Non-hodgkin lymphoma in a child with schimke immuno-osseous dysplasia. *Iran J Med Sci* 2011;36:222-5.
5. Carroll C, Badu-Nkansah A, Hunley T, Baradaran-Heravi A, Cortez D, Frangoul H. Schimke Immunoosseous Dysplasia associated with undifferentiated carcinoma and a novel SMARCAL1 mutation in a child. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:E88-90. DOI:<http://dx.doi.org/10.1002/pbc.24542>
6. Mason AC, Rambo RP, Greer B, Pritchett M, Tainer JA, Cortez D, et al. A structure-specific nucleic acid-binding domain conserved among DNA repair proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:7618-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1324143111>
7. Ortiz ER. Síndrome Nefrótica Pediátrica. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2014;1:238-301.
8. Sarin S, Javidan A, Boivin F, Alexopoulou I, Lukic D, Svajger B, et al. Insights into the renal pathogenesis in Schimke immuno-osseous dysplasia: A renal histological characterization and expression analysis. *J Histochem Cytochem* 2015;63:32-44. DOI:<http://dx.doi.org/10.1369/0022155414558335>
9. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité de Nefrología. Consenso de tratamiento del síndrome nefrótico en la infancia. *Arch Argent Pediatr* 2014;112:277-84.
10. Bensman A, Niaudet P. Non-immunologic mechanisms of calcineurin inhibitors explain its antiproteinuric effects in genetic glomerulopathies. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1197-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-010-1469-2>
11. Garcia CD, Barros V, Michelon T. Nefrologia pediátrica: Aspectos atuais do tratamento da síndrome nefrótica idiopática infantil. *J Bras Nefrol* 1998;20:472-7.
12. Baradaran-Heravi A, Lange J, Asakura Y, Cochat P, Massella L, Boerkoel CF. Bone marrow transplantation in Schimke immuno-osseous dysplasia. *Am J Med Genet A* 2013;161A:2609-13. PMID: 23950031 DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.36111>