

caso clínico

Acidosis tubular renal como presentación clínica de Síndrome de Sjögren: reporte de caso

D. Fernández Ávila¹, A. Vargas Caselles², O. Diz¹

¹Hospital San Juan de Dios, Prov. de Buenos Aires. ²Hospital Ramos Mejía, CABA.

RESUMEN

Palabras clave:

Síndrome de Sjögren, acidosis tubular renal tipo I, cuadriparexia hipocalémica.

Presentamos el caso clínico de una mujer en la quinta década de la vida, de nacionalidad argentina, que acudió a la guardia de clínica médica de un hospital de tercer nivel por cuadro de mialgias y paresia en las cuatro extremidades, de inicio agudo, progresivo, con dificultad para la movilización de miembros superiores, bipedestación y marcha. Se constató hipocalemia severa, acidosis metabólica, pH urinario alcalino, brecha aniónica urinaria positiva (excreción de amonio), hipocitraturia e hipercalciuria, por lo que se diagnosticó Acidosis Tubular Renal (ATR) tipo I; además se evidenció elevación de creatinina (CK) e insuficiencia renal aguda que corrigió con la reposición de líquidos. Al interrogatorio dirigido, la paciente refirió síndrome seco asociado a artralgias, de varios años de evolución, por lo que se realizaron estudios complementarios que apoyaron el diagnóstico de Síndrome de Sjögren.

ABSTRACT

Key words:

Sjogren's Syndrome, type I renal tubular acidosis, periodic paralysis hypokalemic.

We present the clinical case of a woman in the fifth decade of life, argentina, who went to the Internal Medicine emergency room of a third level hospital for symptoms of myalgia and paresis in all four extremities, acute onset, progressive, with difficulty for the mobilization of members superior, standing and walking. Severe hypokalemia, metabolic acidosis, alkaline urinary pH, positive urinary anion GAP (ammonium excretion), hypocitraturia and hypercalciuria were diagnosed. Renal Tubular Acidosis (RTA) type I was diagnosed; acute renal failure was also noted, which corrected with the treatment and elevated creatine kinase (CK). In the anamnesis, the patient reported dry syndrome associated with arthralgias of years of evolution, so that complementary studies were carried out that supported the diagnosis of Sjogren's Syndrome (SS).

Introducción

El SS es una exocrinopatía autoinmune crónica, de etiología desconocida con un amplio espectro de presentación que va desde el compromiso leve de las mucosas hasta el desarrollo de complicaciones potencialmente mortales como los síndromes linfoproliferativos¹. Aunque puede presentarse en cualquier grupo etario, afecta con más frecuencia a mujeres entre la cuarta y quinta década de la vida. No existen datos epidemiológicos confiables debido a un subregistro de la enfermedad y la existencia de pocos estudios poblacionales; en Europa se estima una incidencia de alrededor de 2 casos por cada 1000 pacientes por año, con una prevalencia cercana al 0,1%². En Sudamérica, algunos trabajos han reportado una prevalencia similar a la Europea de entre 0,12 a 0,17%^{3,4,5}.

El SS puede clasificarse en forma primaria (cuando se presenta como única enfermedad) o secundaria (asociada

a otras enfermedades del tejido conectivo, principalmente artritis reumatoidea y lupus eritematoso sistémico. La presencia de infecciones virales crónicas o sarcoidosis son criterios de exclusión y asimismo diagnósticos diferenciales de esta entidad. Dentro de las manifestaciones poco frecuentes del SS, encontramos la miositis inflamatoria, presencia de anticuerpos antifosfolípidos, hipocomplementemia, cirrosis biliar primaria, acidosis tubular renal tipo I, entre otras⁶.

Caso clínico

Mujer de 52 años de edad, de nacionalidad argentina, con antecedentes de hipotiroidismo primario, osteoporosis sin tratamiento e internación en otra institución tres meses previos a la consulta, por cuadro clínico de diarrea acuosa asociada a debilidad generalizada; se constató hipocalemia que requirió reposición endovenosa con mejoría de síntomas

y corrección de valores de laboratorio por lo que es dada de alta con pautas de alarma.

La paciente consultó nuevamente a una guardia de clínica médica por cuadro de dos días de evolución consistente en mialgias generalizadas de predominio en cintura escapular y pelviana asociado a astenia y adinamia. En las últimas 12 horas agregó parestesias faciales y en las cuatro extremidades y debilidad muscular generalizada con dificultad para la bipedestación y la marcha. Se realizaron exámenes complementarios constatándose hipocalcemia severa, acidosis metabólica con anión GAP elevado, CPK elevada, insuficiencia renal aguda (ver Tabla 1) y ECG con ondas T aplanadas en todas las derivaciones precordiales.

Al interrogatorio dirigido, refirió síntomas compatibles con xerostomía, xeroftalmia, mialgias y artralgias de predominio en miembros inferiores, de varios años de evolución. Negó consumo de alcohol, sustancias ilícitas, medicación habitual, hierbas medicinales, actividad física extenuante, pérdida de peso y síntomas B.

Al examen físico de ingreso se evidenció dolor a la palpación en múltiples grupos musculares, fuerza muscular 3/5 (escala de Oxford) en las 4 extremidades, reflejos osteotendinosos conservados, hipertrofia de las glándulas parótidas, impronta de dientes en bordes laterales de la lengua. No se objetivó signos compatibles con artritis. Se realizaron estudios complementarios (ver Tabla 2) que evidenciaron pH urinario alcalino con brecha aniónica positiva, hipergammaglobulinemia, ANA-antiRo positivo y antiLa indeterminado.

Teniendo en cuenta la presencia de acidosis metabólica, hipocalcemia, pH urinario alcalino, brecha aniónica urinaria

positiva, hipercalcemia en el contexto de paciente con antiRo/antiLa positivo, síndrome seco, factor reumatoide positivo, VSG elevada, ANA positivo e hipergammaglobulinemia, se interpretó cuadro clínico como *Acidosis Tubular Renal distal o tipo I secundaria a probable Síndrome de Sjögren*. Se inició tratamiento con cloruro de potasio endovenoso, comprimidos de citrato de potasio y bicarbonato vía oral, con notable mejoría clínica. La paciente es dada de alta con reposición de iones vía oral con posterior normalización de pH y potasio sérico en la primera semana, bifosfonatos y seguimiento con endocrinología y reumatología.

En consultorios externos se solicitaron estudios complementarios como ecografía de partes blandas que evidenció glándulas submaxilares con ecoestructura difusamente heterogénea con numerosas imágenes ganglionares en el espesor de la misma (10-12 mm), ambas glándulas parótidas aumentadas de tamaño, glándula tiroides difusamente heterogénea; sialometría sin estimulación con flujo de 1 ml en 15 minutos; test de Schirmer con humidificación del papel de 1 mm en ambos ojos; biopsia de glándulas salivares menores que evidenció sialoadenitis crónica linfocítica con 4 focos linfocíticos y foco score de 5,33 y se completó el perfil inmunológico que mostró VSG 95 mm, PCR: 576 mg/l (hasta 9), aumento de la hipergammaglobulinemia con perfil oligoclonal, TSH y T4 dentro de parámetros normales, ATPO 1300 U/ml (hasta 60) y FR Látex 1024 UI/ml (<8).

Debido a que la paciente presentaba reactantes de fase aguda muy elevados asociado a imágenes compatibles con ganglios en la ecografía de parótida y la ATR (que puede tener otras causas como las gammapatías) se decidió realizar estudios tomográficos para descartar procesos linfoproliferativos, los cuales fueron negativos.

Tabla 1. Laboratorios de ingreso

Laboratorio	Ref.	Urinaris (orina aislada)	Ref.
Urea: 52 mg/dl	15-50	pH 7,4	5-7
Creatinina: 1,38 mg/dl	0,5-0,9	Densidad: 1005	1005-1025
Sodio: 142 mEq/L	136-145	Sodio: 65 mmol/L	54-190
Potasio: 2,1 mEq/L	3,5-5,1	Potasio: 13 mmol/L	20-80
Cloro: 113 mEq/L	98-107	Cloro: 61 mmol/L	46-168
CPK: 1038 UI/L	0-170	Urea: 157 mg/dl	847-2967
Estado ácido base		Creatinina: 8 mg/dl	90-300
pH: 7,22	7,35-7,45	EFU: 37,7%	<20%: prerenal >40% renal
pCO ₂ : 28,3 mmHg	32-43		
HCO ₃ : 11,6 mmol/L	21-29	Anión GAP urinario: +17 mmol/L	Positivo: ATR 1
EB: -14,6	-2 +3		Negativo: otras causas
Anión GAP: 19,7 mEq/L	10 ±2		

Discusión

La acidosis tubular renal (ATR)⁷ es un trastorno poco frecuente que afecta el funcionamiento de los túbulos renales con alteración subsecuente del equilibrio ácido-base. Se presenta más frecuentemente en la edad pediátrica y se clasifica en 4 formas: la ATR tipo I y II que tienen en común la presencia de acidosis metabólica e hipocalcemia, la ATR tipo III que combina las formas tipo I y II y finalmente ATR tipo 4 (hipoaldosteronismo) que se caracteriza por una disminución leve de bicarbonato sérico e hipercalcemia⁸.

La ATR tipo I o distal⁹ se caracteriza por un daño en la acidificación de la orina en el túbulo distal y se caracteriza por una acidosis metabólica con anión GAP normal asociado a pH urinario persistentemente alcalino (>5,5) a pesar de la acidemia, sodio urinario mayor a 25 mEq/L y excreción baja de amonio urinario estimado a través del cálculo del anión GAP urinario o GAP osmolar urinario, teniendo en cuenta que no se puede medir de forma directa. La excreción de amonio

Tabla 2. Laboratorios de egreso

Laboratorio	Ref.	Laboratorio	Ref.	Urinaris (Orina 24 horas) Volumen 5000 mL
Hemoglobina: 10,8 g/dl	12-15	Calcio 7,5 mg/dl	8,6-10,3	
Hematocrito: 32,4%	36-46	Fósforo 1,9 mg/dl	2,4-4,5	pH 7,25
VCM: 83,6 fL	85-96	Magnesio 2,9 mg/dl	1,6-2,6	Sodio 275 mEq
CHCM: 34 g/dl	31-34	Vitamina D 23,1 ng/dl	25-90	Potasio 90 mEq
Ferremia: 75 ug/dl	37-145	PTH 17,2 pg/dl	15-65	Cloro 267 mEq
Transferrina: 219 mg/dl	260-430	EAB: pH 7,40	7,35-7,45	Creatinina 968 mg
Ferritina: 131 mg/mL	15-200	pCO ₂ 49,1 mmHg	32-43	Urea 10,8 gr
Sat. Transferrina: 34,3%	20-45	HCO ₃ 29,7 mmol/L	21-29	Fosfatos 736 mg
Urea: 25 mg/dl	15-50	EB 4,1	-2 +3	Calcio 415 mg
Creatinina: 1,04 mg/dl	0,5-0,9	Anión GAP: 2,6 mEq/L	10 ±2	Citrato 25 mg
Sodio: 141 mEq/L	136-145	ANA + 1/1280		Proteínas 0,900 gr
Potasio: 3,3 mEq/L	3,5-5	Patrón moteado grueso	1/80	0,020-0,150
Cloro: 112 mEq/L	98-107	Anti SSA-Ro: >200 U/ml	<15	Clearance de creatinina: 85 ml/min
CPK: 173 UI/L	0-170	Anti SSB-La: 17 U/ml	<15	70-150
		PE*: Gamma: 2,47	0,75-1,50	Anión GAP urinario: +98 mmol/L
				Positivo: ATR 1 Negativo: otras causas

*Proteínograma electroforético.

es fundamental para distinguir esta entidad de la ATR tipo II y de otras patologías como la intoxicación por tolueno (secundaria a la inhalación de pegamento) o la hipocalcemia con acidosis metabólica secundaria a diarrea crónica. En niños, la causa más frecuente es la forma esporádica seguida de la familiar y en adultos generalmente es secundaria a enfermedades autoinmunes como el SS y la AR; drogas como anfotericina B, litio, trimetopim, ibuprofeno más codeína (uso prolongado), tolueno y estados de hipercalcemia como la sarcoidosis, hiperparatiroidismo y la intoxicación por vitamina D, entre otros.

La paciente descrita debutó con una cuadriparesia hipocalémica asociada a acidosis metabólica con anión GAP elevado (inicialmente), con un pH sérico muy bajo sin repercusión en el estado clínico ni trastorno compensatorio como alcalosis respiratoria o taquipnea, por lo que se sospechó que el desequilibrio ácido-base era de curso crónico. Además, presentó orina alcalina persistente, a pesar del tratamiento endovenoso, con excreción de amonio y calcio urinario, por lo que se configuró el diagnóstico de ATR tipo I o distal. Si bien el parámetro característico es la acidosis metabólica con anión GAP normal, la paciente presentó insuficiencia renal aguda y CPK elevada lo cual podría justificar el anión GAP de ingreso elevado. La ATR tipo I parece ser la causa más probable de la hipocalcemia severa y cuadriparesia hipocalémica en esta paciente¹⁰.

La presentación de esta entidad en pacientes adultos obliga a descartar diferentes causas como fármacos, paraproteinemias, alteraciones primarias del metabolismo fosfo-cálcico y enfermedades autoinmunes. En el interrogatorio dirigido, la paciente refirió xerostomía, xeroftalmia y artralgias de años de evolución, por lo que se solicitaron estudios complementarios que permitieron establecer el diagnóstico de Síndrome de Sjögren cumpliendo 6 de 6 criterios clasificatorios Americano-Europeo de 2002²¹ (síntomas oculares, síntomas orales, signos oculares, hallazgos histopatológicos, sialometría e inmunología).

El SS es una enfermedad autoinmune que afecta principalmente a las glándulas exocrinas, pero también puede presentar manifestaciones extraglandulares. En general, el compromiso tubular renal en esta entidad se evidencia hasta en el 48% de los pacientes¹² y puede manifestarse como ATR hasta en el 10% de los casos¹³. La parálisis hipocalémica como síntoma inicial puede aparecer hasta en el 7% de los pacientes con afectación renal¹⁴.

En la caracterización de pacientes con SS primario hecha por el grupo de trabajo europeo -EULAR SS Task Force Group¹⁵- en 2015, en la cual se incluyeron más de 2000 pacientes, se evidenció que la prevalencia de la ATR fue del 9%; el 97% de estos pacientes se clasificó como ATR tipo I y el 3% restante como ATR tipo II. En cuanto a la presentación clínica, la parálisis/debilidad hipocalémica se presentó en un 69% de los pacientes, seguido de cólico renal (12%) y osteomalacia (13%).

La fisiopatología de la ATR en los pacientes con SS no es del todo clara y ha sido motivo de controversia en la literatura. El hallazgo histopatológico más común es la nefritis intersticial pero no se ha logrado determinar si el compromiso tubular es secundario a la inflamación crónica del intersticio¹⁶, al proceso inflamatorio generado por la enfermedad en sí misma o al probable daño tubular asociado a la pérdida de inmunoglobulinas por la orina en pacientes con hipergammaglobulinemia¹⁷.

Conclusión

La ATR tipo I es un trastorno poco frecuente que afecta los túbulos renales y se caracteriza fundamentalmente por acidosis metabólica con anión gap normal, trastornos hidroelectrolíticos (hipocalcemia) e incapacidad para la acidificación de la orina. Su asociación con el SS se ha descrito ampliamente en la literatura científica, constituyendo una de las formas de manifestación clínica renal más frecuente. Los estudios de laboratorio básico que permiten sospechar la presencia de ATR de tipo I son sencillos de realizar y se encuentran disponibles en la mayoría de los centros de

salud; por tanto en un contexto clínico adecuado, la presencia de ciertas alteraciones (hidroelectrolíticas y metabólicas) sugestivas de ATR obligan a descartar la presencia de trastornos autoinmunes, principalmente SS. La sospecha diagnóstica precoz, especialmente en presencia de manifestaciones infrecuentes permite la realización de un examen físico dirigido y la solicitud de estudios complementarios que contribuyen al diagnóstico definitivo de la enfermedad. El tratamiento precoz de la ATR tipo I asociado al SS, especialmente la corrección de las diferentes alteraciones metabólicas, previene el desarrollo de complicaciones lo que mejora la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, del Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren Syndrome in Spain. *Medicine (Baltimore)*. 2009;87(4):210-9.
- Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Siso-Almirall A, Bosch X. Primary Sjogren syndrome. *Bmj* [Internet]. 2012;344(jun14 1):e3821-e3821. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.e3821>.
- Quintana R, Silvestre AMR, Goñi M, García V, Mathern N, Jorfen M, et al. Prevalence of musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in the indigenous Qom population of Rosario, Argentina. *Clin Rheumatol*. 2016;35:5-14.
- Valim V, Zandonade E, Pereira AM, Honor O, Filho DB, Serrano EV, et al. Importante área metropolitana no Brasil. 2013;53(1):29-34.
- Fernández-Ávila DG, Rincón-Riño DN, Bernal-Macias S, Gutiérrez Dávila JM, Rosselli D. Prevalence and Demographic Characteristics of Sjögren's Syndrome in Colombia, Based on Information from the Official Ministry of Health Registry. *Reumatol Clin*. 2018;(xx):5-8.
- Vivino F, Bunya VY, Massaro-Giordano G, Johr CR, Giattino SL, Schorpion A, et al. Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clin Immunol* [Internet]. 2019;203(April):81-121. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.04.009>.
- Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: The clinical entity. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(8):2160-70.
- Yaxley J, Pirrone C. Review of the Diagnostic Evaluation of Renal Tubular Acidosis. 2016;525-30.
- Reddy P. Clinical approach to renal tubular acidosis in adult patients. *Int J Clin Pract*. 2011;65(3):350-60.
- Stedwell Ray E, Allen Kevin M. BLS. Hypokalemic paralysis. *Am J Emerg Med*. 1992;10(2):143-8.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2002;61(6):554-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12006334><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1754137>.
- Goules AV, Tatouli IP, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Clinically significant renal involvement in primary sjögren's syndrome: Clinical presentation and outcome. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2945-53.
- Luo J, Huo Y, Wang J, Guo H. High-Risk Indicators of Renal Involvement in Primary Sjogren's Syndrome : A Clinical Study of 1002 Cases. 2019;2019.
- Garza-Alvarez A, Arana-Guajardo AC, Esquivel-Valerio JA, Villarreal-Alarcón MA and G-DDA. Case Report Hypokalemic Paralysis due to Primary Sjögren Syndrome : Case Report and Review of the Literature. 2017;2017.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2015;54(12):2230-8.
- Toosi TD, Naderi N, Movassaghi S, Seradj MH, Khalvat A, Shahbazi F. Secondary Sjogren's syndrome presenting with hypokalemic periodic paralysis. *Oxford Med Case Reports*. 2014;2014(8):135-7.
- Ryuji Shioji, Takashi Furuyama, Seiju Onodera, Hiroshi Saito, Hiroshi Ito MDYSM. Sjögren's Syndrome and Renal Tubular Acidosis. *Am J Med*. 48:456-63.