



Caso 2-2019:

Acidosis tubular renal asociado a Síndrome de Sjögren primario

Recibido: 18/02/2019

Aceptado: 21/10/2019

¹ David Méndez Ramírez

² José Murillo Delgado

¹ Médico Especialista en Medicina Interna. Hospital de San Carlos. Caja Costarricense del Seguro Social.

² Médico General. Hospital de San Carlos. Caja Costarricense del Seguro Social.

Resumen

Paciente femenina de 14 años, previamente sana, que se presentó con hallazgos clínicos de paraparesia asociado a artralgias. En los laboratorios presentó hipokalemia, acidosis metabólica con brecha aniónica normal y proteinuria. Se hizo el diagnóstico de acidosis tubular renal distal, sin causa subyacente aún determinada en ese momento. Los síntomas resolvieron con administración de citrato de potasio. Presentó elevación de autoanticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, test de Schirmer positivo, presentó síntomas oculares y orales, por lo que se diagnosticó Síndrome de Sjögren primario.

Abstract

Female patient, 14 years old, previously healthy, with clinical findings of paraparesis and arthralgia. In the laboratory results, she had hypokalemia, metabolic acidosis with normal anion gap and proteinuria. The diagnosis of distal tubular renal acidosis was made, without an underlying cause established in that moment. Symptoms resolved with the administration of potassium citrate. She also had high levels of anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibodies, Schirmer's test was positive, she presented ocular and oral symptoms, therefore a diagnosis of primary Sjögren Syndrome was made.

Palabras clave

Síndrome de Sjögren primario (SSp); acidosis tubular renal distal (ATRd); hipokalemia; paraparesia.

Key words

Primary Sjögren Syndrome (SSp); distal tubular renal acidosis (ATRd); hypokalemia; paraparesis.

Caso clínico

Paciente femenina de 14 años, desconocida enfermedad, sin antecedentes no patológicos de importancia, con antecedente de hernioplastia umbilical a los 9 años sin complicaciones. Consultó en octubre de 2018 en el Servicio de Emergencias del Hospital de San Carlos, previo buen estado general, con cuadro de 1 día de evolución de paraparesia, que le dificultaba la marcha, asociando mialgias y artralgias generalizadas. Negó síntomas respiratorios, síntomas digestivos, síntomas urinarios, otros síntomas musculoesqueléticos, o cualquier otro síntoma. También refirió cuadro clínico similar que se había presentado un mes previo a consulta actual, que resolvió de forma espontánea (en ese momento se documentó hipokalemia moderada, sin embargo no se dio ningún tratamiento ni estudio posterior).

Al examen físico de ingreso se describió mialgias generalizadas y fuerza muscular disminuida en ambos miembros inferiores, que dificultaban la marcha. Resto del examen físico y neurológico normal. Laboratorios generales al ingreso documentaron anemia normocítica-normocrómica e hipokalemia moderada (K^+ : 2.6 mmol/L). Se complementan estudios generales con gases arteriales, que mostraron acidosis metabólica con brecha aniónica normal; y examen general de orina que mostró pH básico (pH: 8.0), sin otras alteraciones. El electrocardiograma mostró ritmo sinusal, sin otros cambios. Análisis de líquido cefalorraquídeo no presentó hallazgos patológicos.

Se inició reposición de potasio por medio de infusiones de solución salina 0.9% NaCl con KCl a 10 mEq/hora, con mejoría clínica en las siguientes 48 horas.

Durante su hospitalización, en la revisión por aparatos y sistemas se documentó cuadro crónico de xerostomía y xeroftalmia, como únicos hallazgos de importancia. Además, se profundizaron los estudios. Se analizaron los electrolitos y proteínas en orina de 24h y en muestra aleatoria, que mostró proteinuria (722.5 mg/24 horas). No se logra determinar osmolaridad urinaria por limitaciones de Laboratorio. Ultrasonido de abdomen sin datos de nefrocalcinosis. Estudios inmunológicos mostraron un franco aumento de anticuerpos Anti-Ro y Anti-La, con anticuerpos antinúcleo (ANA) y anticuerpo anti-ADN de doble cadena (anti-dsDNA) también positivos.

Con esos hallazgos se hizo el diagnóstico de acidosis tubular renal distal, ante lo cual fue valorada en la Clínica de Medio Interno del Hospital San Juan de Dios, donde se realizó orina de 24 horas documentando franca hipocitraturia; se terminó de confirmar el diagnóstico, y se inició tratamiento con citrato de potasio vía oral. Se egresó a la paciente con tratamiento con hidroxiclороquina 40 mg cada día y prednisona 10 mg cada 12 horas, y fue referida para seguimiento en Consulta Externa de Medicina Interna y Reumatología.

Paciente fue valorada por Reumatología de Hospital México, con laboratorios control que mostraron negativización de anticuerpos anti-dsDNA. Al no presentar criterios de clasificación para enfermedad reumatológica, se suspende el tratamiento de citrato de potasio y de fármacos antireumáticos modificadores de enfermedad (DMARDs).

En febrero de 2019, la paciente consultó por segunda vez en el Servicio de Emergencias por cuadro de varios días de evolución de malestar general, astenia, adinamia, mialgias, y artralgias generalizadas. Asoció 1 día de evolución de debilidad de extremidades superiores e inferiores, caracterizada como ascendente, que inició en miembros inferiores. Negó otros síntomas o antecedentes infecciosos recientes. Al examen físico, se reportó examen neurológico íntegro. A nivel de laboratorios se documentó anemia microcítica-hipocrómica, en gases arteriales acidosis metabólica con brecha aniónica normal, electrolitos con hiponatremia, hipokalemia severa (K^+ : 1.7 mmol/L), hipercloremia (Cl^- : 120 mmol/L), y examen general de orina sin proteinuria. Se inició reposición de potasio con infusiones de cloruro de potasio intravenoso, y se inicia tratamiento con citrato de potasio, con mejora progresiva de síntomas musculoesqueléticos y del trastorno hidroelectrolítico.

Ante la persistente sospecha de síndrome de Sjögren, se realizó el test de Schirmer, el cual fue positivo (<5mm/5 min); y se realizó biopsia de mucosa de labio inferior y carrillo, con hallazgo de sialadenitis crónica, sin cumplir criterios de sialadenitis linfocítica difusa. Posteriormente se egresó con laboratorios normales y asintomática, para seguir manejo en Consulta Externa de Medicina Interna.

Discusión

La hipokalemia es uno de los trastornos electrolíticos más comunes encontrados en la práctica clínica. Se puede manifestar como un hallazgo incidental en un test de laboratorio, o a nivel clínico como parálisis flácida o alteraciones cardiacas, entre otros.

Hipokalemia se refiere a la disminución de concentración sérica de ión potasio. Se clasifica en leve ($K^+ = 3.0-3.5$ mmol/L), moderada ($K^+ = 2.5-3$ mmol/L) y severa ($K^+ < 2.5$ mmol/L), siendo más común que las formas leves sean asintomáticas, y las formas moderadas-severas muestren grados variables de manifestaciones clínicas⁽¹⁾. La debilidad muscular de extremidades es uno de los síntomas, y en el contexto de nuestra paciente, la paraparesia fue el motivo de consulta.

En la acidosis tubular renal distal se afecta la capacidad de las nefronas de secretar iones H^+ hacia los túbulos renales en los estados donde hay acidosis metabólica, por un defecto en la acidificación en las células intercaladas del túbulo colector cortical⁽²⁾. Su origen puede ser heredado o adquirido. Entre las causas heredadas se encuentran múltiples trastornos genéticos familiares, que pueden ser autosómicos dominantes, autosómicos recesivos, o recesivos ligados al X. Entre las causas adquiridas se encuentran múltiples enfermedades inmunológicas que cursan con hiper gammaglobulinemia, como síndrome de Sjögren primario, lupus eritematoso sistémico (LES), crioglobulinemia, cirrosis biliar primaria, enfermedad de Graves; enfermedades relacionadas al metabolismo del calcio como hiperparatiroidismo primario e intoxicación por vitamina D; y enfermedades tubulointersticiales como pielonefritis crónica^(1,3).

A nivel fisiopatológico, la acidosis tubular renal distal presenta disminución de eliminación urinaria neta de ácido, con la secreción inapropiadamente baja de amonio y acidez titulable, y brecha aniónica urinaria positiva^(2,3). Además, se presenta hiper calcituria y pérdida renal de potasio; e hipocitraturia como compensación. Se describe también cierto grado de proteinuria de bajo peso molecular⁽²⁾. Todo esto lleva a que el pH urinario se encuentra elevado en el contexto de acidosis metabólica, y predispone a litiasis renal y nefrocalcinosis^(2,3).

La acidosis metabólica es hiperclorémica, dado que hay disminución de bicarbonato sérico por el consumo de los hidrogeniones circulantes. El túbulo

proximal de la nefrona presenta conservados los mecanismos de reabsorción de bicarbonato, lo que caracteriza la excreción urinaria baja de bicarbonato (este hallazgo ayude a diferenciar la ATRd de la acidosis tubular renal proximal)⁽²⁾.

En el caso de nuestra paciente, el diagnóstico de ATRd se logró por medio de la manifestación clínica, con cuadros a repetición de debilidad muscular de extremidades; y a nivel de laboratorios los hallazgos de acidosis metabólica con brecha aniónica normal y de hipokalemia persistente, que corrigió con citrato de potasio. El citrato de potasio es el tratamiento recomendado, debido a que corrige el trastorno ácido-base de fondo, y brinda un aporte de potasio adecuado⁽⁴⁾.

El Síndrome de Sjögren primario, es una enfermedad autoinmune multisistémica que se caracteriza por presentar infiltración linfocítica en glándulas exocrinas, que asocia afectación de tejido extraglandular, y si asocia acidosis tubular renal es una causa poco pensada de hipokalemia⁽⁵⁾.

El SSp se presenta clínicamente de forma heterogénea, donde se han descrito casos donde ATRd puede preceder por meses o años el inicio del síndrome seco⁽³⁾. El origen de la ATRd en SSp es un tema poco claro, pero las teorías más aceptadas es que se forman autoanticuerpos que afectan la anhidrasa carbónica⁽⁵⁾; otra teoría se basa en el infiltrado linfocítico difuso característico del SSp, que genera nefritis tubulointestinal crónica y disfunción general de los túbulos renales. De hecho, la nefritis tubulointerstitial crónica es la principal manifestación renal en SSp. Una serie de casos mostró una prevalencia de hasta el 9% de ATR en pacientes con SSp, siendo la ATRd la más común (hasta 97% de los casos)⁽⁶⁾.

Entre los hallazgos de los análisis de orina destaca la proteinuria de 0.7g/24h, lo que podría sugerir afectación de la membrana glomerular. Glomerulonefritis es otra de las manifestaciones más comunes del compromiso de SSp en riñón, ya sea que se muestre como anomalías de laboratorios (proteinuria ≥ 0.5 g/día, falla renal con creatinina > 1.3 mg/dL, o hematuria) o que presenta hallazgos clínicos (síndrome nefrótico/nefrítico)⁽⁶⁾.

En relación con la presencia de múltiples autoanticuerpos positivos, los estudios inmunológicos de la paciente demostraron niveles elevados de anticuerpos Anti-Ro (anti-SSA) y anti-La (anti-SSB), que forma parte de los criterios de clasificación del SSp debido a su alta

sensibilidad⁽¹⁾. En sí este hallazgo no es suficiente para orientar el diagnóstico, pero los títulos elevados de estos autoanticuerpos se relacionan a mayor afectación extraglandular⁽⁵⁾. Los ANA positivos también son frecuentes en múltiples enfermedades reumatológicas, que en el contexto de SSp también se relaciona a mayor grado de afectación extraglandular⁽⁵⁾.

Según los criterios internacionales de clasificación de Síndrome de Sjögren (Tabla 1), el diagnóstico de SSp se realiza con presencia de al menos un síntoma ocular, al menos un síntoma oral, al menos un signo ocular (test de Schirmer o tinción ocular), al menos un signo de glándulas salivales, elevación de anticuerpos anti-SSA y/o anti-SB; y hallazgos histopatológicos. Estos criterios de clasificación presentan sensibilidad de 96.1% y especificidad de 94.2%^(7,8). Por historia clínica, sí se documentó la presencia de xeroftalmia y xerostomía de larga data, y el test de Schirmer fue positivo. En la biopsia de labio inferior y carrillo no se encontró sialoadenitis linfocítica focal de glándulas salivales. Ante esto, no se puede clasificar aún como SSp. La presencia de títulos de autoanticuerpos tan elevados en múltiples mediciones es un marcador muy específico de la enfermedad^(7,8), por lo que persiste la sospecha clínica.

La presencia de anticuerpos anti-dsDNA llevó a la búsqueda de otros síntomas o signos sugerentes de otras enfermedades reumatológicas, pero no se hallaron. Es notable que al repetir las pruebas inmunológicas, los niveles de anticuerpos anti-dsDNA presentaron un comportamiento variable. De hecho, la presencia de estos anticuerpos se ha observado en un subgrupo de pacientes de SSp, que ante sospecha de posible síndrome de traslape con LES se les debe dar seguimiento, pues esta puede ser la manifestación inicial de LES⁽⁹⁾.

Según los criterios de clasificación SLICC de 2012 para LES, la paciente cumple 3 de los 18 criterios necesarios: alteración renal caracterizado por proteinuria mayor a 500mg/24h, niveles de anticuerpo anti-dsDNA por encima de rango de referencia de laboratorio, y ANA positivo. Estos criterios son altamente sensibles y específicos (sensibilidad de 92%, especificidad de 93%) para LES, y pueden incluir a pacientes con enfermedad en etapas iniciales o limitada. Se requieren 4 criterios para la clasificación, y estos criterios son acumulativos y no requieren estar de forma simultánea⁽¹⁰⁾.

■ **Tabla I** Criterios de Clasificación internacionales revisados para Síndrome de Sjögren (adaptado de Grupo de Consenso Americano-Europeo de 2002)⁽⁸⁾.

I Síntomas oculares: al menos una respuesta positiva	1. Ojos secos de forma diaria por más de 3 meses. 2. Sensación de cuerpo extraño o “arena” en ojos. 3. Uso de lágrimas artificiales 3 o más veces al día.
II Síntomas orales: al menos una respuesta positiva	1. Sensación de boca seca diaria por más de 3 meses. 2. Aumento de volumen de glándulas salivales de forma recurrente o persistente siendo adulto. 3. Consumo frecuente de líquidos para facilitar tragar comida seca.
III Signos oculares: al menos uno positivo	1. Test de Schirmer, sin anestésico (≤ 5 mm en 5 min). 2. Puntuación en pruebas de Rosa de Bengala u otro test de tinción ocular.
IV Histopatología	1. En glándula saliva menor, sialoadenitis linfocítica difusa, con score focal ≥ 1
V Compromiso de glándulas salivales	1. Flujo saliva no estimulado (≤ 1.5 mL en 15 min). 2. Sialografía de parótida con datos de sialectasias difusas. 3. Gammagrafía salivar alterada.
VI Autoanticuerpos	1. Anticuerpos anti- Ro(SSA) o anti-La(SSB), o ambos.
Reglas para clasificación:	
Para Síndrome de Sjögren primario	
a. Presencia de cualquiera de 4 de los 6 criterios, con al menos criterio IV (Histopatología) o VI (serología)	
b. Presencia de cualquiera 3 de los 4 criterios objetivos (Criterios III, IV, V, VI)	
c. Tres procedimientos positivos	
Para Síndrome de Sjögren secundario	
En presencia de una enfermedad de tejido conectivo, la presencia de criterio I o II, más cualquiera de criterio III, IV y V	

Fuente: Vitali C Bombardieri S Jonsson R 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. 2002;61:554-558

En resumen, la paciente sí presentó síndrome seco con sintomatología a nivel ocular y oral, la presencia de ATRd que fue prominente en este caso, y la presencia de anticuerpos específicos, hallazgos que pueden ser la manifestación de Síndrome de Sjögren en etapas iniciales. ⁽³⁾. Sí se cumplen los criterios de clasificación de la enfermedad, y se documentó la ausencia de afectación glandular exocrina.

Conclusiones

- El caso clínico descrito muestra la importancia del abordaje sistemático de la hipokalemia, pues presenta un amplio diagnóstico diferencial a considerar.
- La acidosis tubular renal distal es una causa de hipokalemia que no siempre es considerada, pero que es importante conocer para realizar un diagnóstico certero y dirigir la terapia de forma adecuada.
- Enfermedades reumatológicas son causas adquiridas frecuentes de acidosis tubular renal distal.
- Una de las principales manifestaciones extraglandulares del SSp es a nivel renal, siendo la ATRd la manifestación más común

Referencias bibliográficas

1. Sarma A. *Hypokalemic paralysis due to primary Sjögren syndrome*. Indian J Endocr Metab. 2018; 22:287-289.
2. Polanco N Soto Abrahamb M Rodríguez Castellanos F. *Síndrome de Sjögren y acidosis tubular renal distal reversible: una mirada a sus manifestaciones renales*. Rev Colomb Reumatol. 2013;20(4):250-254
3. Palkar AV Pillai S Rajadhyaksha GC. *Hypokalemic quadriparesis in Sjögren syndrome*. Indian J Nephrol. 2011; 21:191-193.
4. Martínez-Granados R Delgado-García G Wah-Suárez M Contreras-Garza N Galarza- Delgado D. *Primary Sjögren's Syndrome First Presenting as Hypokalemic Quadriparesis*. Arch Rheumatol. 2017;32(3):257-259
5. Bournia VK Vlachoyiannopoulos P. *Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles*. J Autoimmun. 2012;39:15-26
6. Ramos-Casals M Brito-Zerón P Seror R et al on behalf of the EULAR Sjögren Syndrome Task Force. *Characterization of systemic disease in pri-*

mary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. Rheumatology. 2015; 54:2230-2238

7. Goules A Tzioufas AG Moutsopoulos HM. *Classification criteria of Sjögren's syndrome*. J Autoimmun. 2014;48-49:42-45
8. Vitali C Bombardieri S Jonsson R 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. 2002;61:554-558
9. Szanto A Szodoray P Kiss E, Kapitany A Szegedi G Zeher M. *Clinical, Serologic, and Genetic Profiles of Patients With Associated Sjögren's Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus*. Hum Immunol. 2006;67:924-930
10. Petri M Orbai AM Alarcón GS et al. *Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum. 2012;64:2677-2686