



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
DE NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**“PREVALENCIA DE MANIFESTACIONES RENALES EN EL
SINDROME DE SJÖGREN PRIMARIO”**

T E S I S D E P O S T G R A D O

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:

M E D I C I N A I N T E R N A

P R E S E N T A

DR. ALDO RODRIGO JIMENEZ VEGA

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. DIANA GÓMEZ MARTÍN



México D.F.

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DRA. DIANA GÓMEZ MARTÍN

DIRECTOR DE TESIS

MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA DEL INCMNSZ

DR. EDUARDO CARILLO MARAVILLA

ASESOR DE TESIS

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL INCMNSZ

DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA DEL INCMNSZ

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

JEFE DE ENSEÑANZA DEL INCMNSZ

ABREVIATURAS

AAN	Anticuerpos antinucleares
AMNAG	Acidosis metabólica no anión gap
AR	Artritis Reumatoide
ATR	Acidosis tubular renal
ATRd	Acidosis tubular renal distal
ATRp	Acidosis tubular renal proximal
Cr	Creatinina
DM	Diabetes mellitus
FR	Factor reumatoide
FyS	Focal y segmentaria
Glob	Globulina
GMN	Glomerulonefritis
HAS	Hipertensión arterial sistémica
IRA	Insuficiencia renal aguda
IRC	Insuficiencia renal crónica
IRCT	Insuficiencia renal crónica terminal
INCMNSZ	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiràn
IVU	Infección de vías urinarias
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

LEG	Lupus eritematoso generalizado
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NTI	Nefropatía túbulo intersticial
SS	Síndrome Sjögren
SSp	Síndrome Sjögren primario
SSs	Síndrome Sjögren secundario
US	Ultrasonograma
TFG	Tasa de filtrado glomerular
VSG	Velocidad de sedimentación globular

INDICE

1.-INTRODUCCIÓN

2. MARCO TEÓRICO

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

4. JUSTIFICACIÓN

5. ÁREA DE ESTUDIO

6. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

7. MATERIAL Y MÉTODOS

8. RESULTADOS

9. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

10. ANEXOS

11. BIBLIOGRAFÍA

1. INTRODUCCION

El síndrome de Sjögren (SS) es considerada la segunda patología autoinmune más común. (1) Sin embargo, la investigación tanto en el área de epidemiología clínica y biomédica es escasa. La serie de casos de Sjögren fue descrita en 1933, su difundir en literatura no fue hasta 1965 en el que figuró como una enfermedad reumatológica y los anticuerpos clásicos fueron descritos en los años 70's. Los criterios de clasificación de la enfermedad y los estudios sobre la fisiopatogenia y las estrategias terapéuticas se han desarrollado en los últimos 20 años. Es amplio el campo en donde conjunta a diferentes especialidades como: la odontología, oftalmología, reumatología, neurología, nefrología y el médico de primer contacto; lo cual se ha asociado a una fragmentación de su abordaje y entendimiento.

Es una enfermedad crónica autoinmune que afecta primariamente las glándulas exocrinas. Histológicamente se encuentra infiltración linfocítica y en suero se encuentran autoanticuerpos como: anti-Ro, anti-La. Las principales manifestaciones clínicas son; queratoconjuntivitis sicca y xerostomía. Sin embargo, también pueden presentarse diversas manifestaciones extraglandulares.

El SS se clasifica en síndrome de Sjögren primario (SSp) cuando las manifestaciones clínicas ocurren de forma aislada, o síndrome de Sjögren secundario (SSs) cuando se encuentra asociado a otra enfermedad autoinmune como: artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso generalizado (LEG), escleroderma, entre otros. (2)

Considerado una enfermedad multisistémica, con involucro articular, neurológico, pulmonar, hepático y cutáneo. Dentro de las manifestaciones extraglandulares, la afección renal es de las más frecuentes y de ésta la acidosis tubular renal (ATR) se destaca por su impacto clínico.

Sin embargo su prevalencia es incierta, varía ampliamente de un 3 a un 67% en los diferentes estudios. Estas diferencias pueden deberse a la variación en los criterios de clasificación, número reducido de pacientes estudiados, diferentes definiciones de afección renal, empleo de análisis simultáneo de SSp y SSs, así como un abordaje diagnóstico incompleto. (3)

Por lo anterior, el objetivo principal de este estudio fue estimar de manera precisa la prevalencia del compromiso renal en pacientes con SSp con los criterios actuales en un hospital de tercer nivel.

Evalúamos de forma retrospectiva en una serie de pacientes con SSp la presencia de afección renal clínica y bioquímica; sus diversas formas de presentación clínica de compromiso agudo, crónico, glomerular e intersticial. Así como las complicaciones asociadas: pacientes en terapia sustitutiva renal, litiasis, infecciones de repetición y osteomalacia.

Asimismo, como objetivos secundarios, se evaluó la correlación entre diversos factores clínico-demográficos y serológicos (FR, AAN, anti-Ro, anti-La, C3, C4) con dicha manifestación extraglandular, en búsqueda de asociación entre estos marcadores como factores de riesgo para la presencia de la afección renal en SSp. Esto nos permitirá proponer y establecer estrategias tanto para el diagnóstico temprano como para el tratamiento oportuno.

2. MARCO TEORICO

Generalidades del SS

El SS es una enfermedad autoinmune inflamatoria que afecta principalmente a mujeres de edad media, con una relación mujer/hombre de 9:1. La prevalencia del SS varía de acuerdo a los criterios aplicados, dificultando su epidemiología. Así mismo su distribución mundial se desconoce, únicamente se cuentan con datos de Norteamérica y del norte de Europa. (4) En Norteamérica se ha reportado un estimado de 0.5 a 3 millones de habitantes afectados. (5,6) Aplicando los criterios de clasificación más recientes (7), la prevalencia se estima alrededor del 1%, comparable a la prevalencia de la AR. (8)

Se caracteriza por compromiso de la las glándulas exocrinas, produciendo queratoconjuntivitis sicca y xerostomía. Las lesiones inmunopatogenicas principales son la epitelitis, manifestada como exocrinopatía; la disfunción linfocítica y la enfermedad por inmunocomplejos parecieran mediar las complicaciones sistémicas. (9,8) El SS es una enfermedad de morbilidad más que de mortalidad, esto marca su poco interés clínico y de investigación, convirtiéndose en una entidad no sospechada y pobremente identificada. (8,10)

Para ayudar en el diagnóstico clínico y en la estandarización en el contexto de investigación, se han propuesto un conjunto de criterios a través de los años, sin embargo han sido faltos de validación y aceptación general. Posteriormente en 2002 por parte del Consenso Americano/Europeo fueron revisados y actualizados los criterios que actualmente utilizamos. Constan de la evaluación subjetiva y objetiva del complejo sicca, demostración serológica de anticuerpos anti-Ro, anti-La y los hallazgos característicos histopatológicos en glándulas

salivales menores. Siendo necesarios la presencia de cualquier de los dos últimos para su diagnóstico y clasificación (5,7).

Involucro renal en el SSp

El SSp es una enfermedad sistémica con involucro de diferentes tejidos extraglandulares hasta en una tercera parte de los casos. La afección renal es de las que con mayor frecuencia se han reportado.

La prevalencia de la afección renal en pacientes con SSp es incierta, varía de un 3 a un 67% en los diferentes estudios. (1) Estas diferencias pueden deberse a la variación en los criterios de clasificación, empleo de análisis simultáneo de SSp y SSs, diferentes definiciones de afección renal, así como un abordaje diagnóstico incompleto.

Los estudios publicados son mayormente casos reportes, series pequeñas retrospectivas. Con excepción de los estudios de Vitali et al. (11), Goules et al. (12), con 104 y 471 pacientes respectivamente. Es de destacarse que estos estudios han tenido la menor prevalencia de afección renal. Goules et al. (12) definió como afección renal la presencia de creatinina >1.6mg/dl, proteinuria >500mg/24hrs por más de 3 meses, sedimento urinario patológico (10 o más eritrocitos por campo o cilindros eritrocitarios), densidad urinaria disminuida posterior a 12hrs de privación de agua, nefrolitiasis y/o nefrocalcinosis y síndrome de Fanconi, reportando así una prevalencia de 4.2% de afección renal. Por su parte Vitali et al. (11) definió afección renal como deterioro de la función renal o la presencia de acidosis tubular renal, reportando una prevalencia para afección de renal del 2%.

La significancia clínica de la afección renal se desconoce en la actualidad debido a la sobrevaloración de la misma en diversos estudios al incluir el compromiso subclínico. (12) La

principal discrepancia en cuanto a la prevalencia de la afección renal es en relación a las diferentes definiciones y marcadores del compromiso renal.

A lo largo de los años, diversos estudios han elucidado el espectro de la afección renal, que incluye nefritis intersticial, defectos tubulares funcionales, ATR, diabetes insípida nefrogenica, nefrocalcinosis, urolitiasis y glomerulonefritis. Siendo más común la nefropatía túbulo intersticial y menos común las glomerulopatias. (13)

La nefritis intersticial es la lesión renal más común, ésta se caracteriza por la presencia de linfocitos, células plasmáticas y monocitos en el intersticio, aunado a fibrosis y atrofia tubular. Su presentación clínica manifiesta es del 3-9% (1), sin embargo se han reportado casos severos presentándose con parálisis hipokalemica, falla renal y paro cardiorespiratorio. Las formas de presentación más comunes son acidosis tubular renal o defectos de acidificación subclínicos, defectos de concentración y urolitiasis.

En una serie de pacientes en la clínica Mayo con SSp y biopsia renal se corroboró la presencia de enfermedad renal clínicamente manifiesta, con los hallazgos patológicos de nefropatía tubulointersticial crónica (46%), aguda (25%) y glomerulopatias (29%), cuya forma de presentación fue deterioro de la función renal, aguda (29%), crónica (42%), ATR (33%), urolitiasis (17%) y proteinuria (67%). La mayoría de los pacientes recibió tratamiento a base de corticoesteroides, presentando mejoría significativa en la tasa de filtrado glomerular y disminución en la proteinuria de 24hrs. (14)

ATR en SSp

Evidencia previa, proveniente de modelos animales y de otras poblaciones sugiere la ATR es la manifestación renal más temprana y puede presentarse de forma subclínica ante una

enfermedad indolente. Existen un número limitado de estudios que trataron de determinar la forma subclínica del trastorno de acidificación urinario, Eriksson et al (15), lo encontró en un 67%, con criterios de clasificación para SS no actuales y Nishinarita et al (16), lo reportó en un 32% en pacientes con SSp y SSs. Pertovaara et al (3) lo documentó en un 33%, en otro estudio por Siamopoulos et al (17) se reportó un trastorno de acidificación en un 33%. El método de detección del trastorno de acidificación urinaria fue mediante una carga de amonio y mediciones seriadas de pH urinario. Existen otras series pequeñas o en donde no se investigó en la mayoría de los pacientes un trastorno de acidificación. (18, 29, 20)

El diagnóstico de ATR requiere la presencia de acidosis metabólica, con tasa de filtrado glomerular normal y pH urinario mayor a 5.3. Con la excepción, en la cual el bicarbonato sérico y el pH sanguíneo son cercanos a la normalidad, se requiere una prueba de acidificación urinaria. (21). El estándar de oro es la prueba con carga de amonio; consiste en crear un estado de acidosis mediante la administración de amonio y observando la respuesta renal mediante mediciones seriadas de pH urinario. (22)

Sin embargo fue descrito un método indirecto por Schwartz (23) y posteriormente por Battle (24) en el cual mediante la administración de furosemide aumenta la entrega de sodio a la nefrona distal, aumentando su reabsorción; incrementando la negatividad del lumen tubular, creando un gradiente eléctrico favorecedor para la secreción de protones H^+ . La presencia de aldosterona amplifica la respuesta del pH urinario, por lo que a la prueba se añade la administración de fludrocortisona. (21)

Este método fue comparado recientemente con el estándar de oro, el método de carga de amonio (21), teniendo ventajas sobre este en relación a efectos adversos, facilidad de aplicación y tiempo.

La detección temprana de esta manifestación podría ser un indicador de actividad extraglandular, que ameritará estrategias terapéuticas encaminadas a evitar la progresión de la enfermedad.

El tratamiento de la ATR se basa en la corrección de los trastornos acido-base y electrolíticos, existiendo información limitada sobre el tratamiento del proceso autoinmune subyacente en la afección renal. Existen casos reportes en los que se describe el tratamiento inmunosupresor, en la mayoría de ellos con favorable respuesta. (1)

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SSp es una enfermedad poco estudiada. La prevalencia real de la afección renal en el SSp se desconoce, debido a variaciones en los criterios de clasificación, análisis simultáneo de pacientes con SSp y SSs, un abordaje incompleto y diferentes definiciones de compromiso renal.

El conocimiento de la prevalencia de las manifestaciones renales en SSp de manera precisa es de gran relevancia, pues se ha asociado a un incremento en la morbilidad relacionada a esta patología.

El precisar la prevalencia de afección renal en pacientes con SSp en nuestra población nos permitirá establecer potenciales factores de riesgo asociados a dicha manifestación extraglandular. Por lo anterior, los hallazgos provenientes de este estudio permitirán al médico

clínico, reumatólogo y nefrólogo un escrutinio oportuno para su manejo y la potencial disminución de complicaciones, tales como el deterioro del funcionamiento renal.

4. JUSTIFICACION

Debido a que las manifestaciones extraglandulares en el SS son las que confieren mayor morbilidad y de estas; la afección renal destaca por su importancia y frecuencia. Hasta una tercera parte de los pacientes se cree que pueden presentar afectación renal y la ATR es la más frecuente asociada. En nuestra población no se ha podido precisar su frecuencia y su comportamiento clínico. Es importante conocer en nuestra población su prevalencia y comportamiento clínico, así como los factores bioquímicos/inmunológicos asociados con la finalidad de identificar de forma oportuna e implementar medidas que modifiquen la frecuencia de su presentación y evitar el daño que estas imponen.

5. OBJETIVOS

Objetivo primario.

Estimar la prevalencia de afección renal en pacientes con SSP en un hospital de tercer nivel.

Objetivos secundarios

Evaluar si existe correlación entre factores clínicos/bioquímicos y la presencia de afección renal.

Evaluar si existe correlación entre factores inmunológicos y la presencia de afección renal.

6. MATERIAL Y METODOS

Diseño: Descriptivo, retrospectivo y retrolectivo.

Selección de pacientes:

Se identificaron a los pacientes con diagnóstico de SSP en la base de datos del departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubiràn (INCMNSZ). A partir de la revisión de expedientes clínicos se seleccionaron a 59 pacientes, aquellos que cumplían los criterios para SSP de acuerdo al Consenso Americano/Europeo, que contaran con diagnostico por parte de reumatología y seguimiento en consulta externa. No se incluyeron pacientes con SSs. Se excluyeron aquellos pacientes en los que no estuviera disponible su expediente o la información necesaria para el análisis de datos.

Confirmación del diagnóstico

Los pacientes fueron clasificados como SSP utilizando los criterios de clasificación del Consenso Americano/Europeo (7), los cuales requieren 4 de los siguientes:

- 1) Síntomas oculares (sensación diaria de ojo seco por mas de 3 meses o uso de sustitutos lagrimales más de 3 veces al día)
- 2) Síntomas orales (sensación diaria de boca seca por más de 3 meses, inflamación recurrente de glándulas salivales, o uso de líquidos para deglutir alimentos secos)
- 3) Signos oculares (prueba de Schirmer positiva o escala de Rosa de Bengala con al menos 4 de 9 de puntaje)
- 4) Histopatología con un puntaje de 1 en biopsia de glandula salival menor.
- 5) Involucro de glándula salival documentado por una prueba positiva de gammagrafía, sialografía parotidea o prueba de flujo salival.

6) La presencia de autoanticuerpos asociados al SS, SSA (Ro), SSB (La).

Se confirmó en todos los pacientes el diagnóstico de SSP por parte de un reumatólogo. Fueron valorados y seguidos en la consulta externa de reumatología.

Información recabada:

a) Aspectos Clínicos

A través de la revisión de expedientes, se obtuvo información sobre aspectos demográficos, tales como edad, sexo; aspectos clínicos: sintomatología, duración de los síntomas, tiempo al diagnóstico, evolución de la enfermedad, manifestaciones extraglandulares: fenómeno de Raynaud, neuropatía, involucro nervioso, hepático, pulmonar; Se revisaron medicamentos previos y actuales, historia de infecciones de vías urinarias, urolitiasis y la presencia de comorbilidades como hipertensión arterial sistémica y diabetes.

A partir de su ingreso, los expedientes de los pacientes con SSP, se revisaron a lo largo de su evolución hasta la última consulta en el INCMNSZ, fallecimiento o la visita previa al 30 de Junio del 2011.

En aquellos pacientes que dejaron de asistir al INCMNSZ durante un año o más y/o dejaron de acumular tiempo de seguimiento, limitándose su seguimiento de evolución hasta la última fecha registrada en el expediente.

b) Aspectos laboratoriales, inmunológicos y de gabinete

Se revisaron en los expedientes estudios de gabinete, parámetros bioquímicos e inmunológicos.

Estudios rutinarios sanguíneos, de función renal, hepática, electrolitos séricos, urianalisis. Los estudios de escrutinio renal, debían cumplir cuando menos con 3 determinaciones de creatinina/BUN y urianalisis. En base a estos se estimó la TFG en base la formula de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (25). Los pacientes con anormalidades en los exámenes de escrutinio fueron investigados a fondo, así como el diagnostico, seguimiento y tratamiento por parte de nefrología.

Los estudios inmunológicos a revisar fueron factor reumatoide (FR), anticuerpos antinucleares (AAN), anti-Ro, anti-La, C3, C4, globulinas. Los estudios ultrasonograficos fueron recabados del informe original final, asi como el informe oficial de los resultados de biopsia renal.

c) Involucro renal

El involucro renal significativo es definido como por 1 o mas de los siguientes:

- 1) Tasa de filtrado glomerular (TFG) menor a 60ml/min. (25)
- 2) Proteinuria mayor a 300mg/día o > de 30mg/dl en muestra aislada. (25)
- 3) Hematuria microscópica, definida por la presencia de más de 5 células por campo en 2 o más muestras aisladas en ausencia de infección. (26)
- 4) Urolitiasis de repetición, nefrocalcinosis.
- 5) Infecciones de vías urinarias recurrentes, definidas como 3 o mas infecciones de vías urinarias en un año o 2 o más en 6 meses.
- 6) Nefropatía túbulo intersticial, diagnostico por biopsia.
- 7) ATR: definida como una acidosis metabólica no anión gap de causa no explicable, con incapacidad para acidificar la orina (pH urinario >5.5) (27)
- 8) Glomerulonefritis, diagnostico por biopsia

Tamaño de la muestra

La determinación del tamaño de la muestra se hizo mediante la fórmula de acuerdo a una frecuencia de probabilidad esperada:

Cálculo del tamaño de muestra

$$n = Z_{1-\alpha}^2 PQ / T^2$$

$$1-\alpha = 0.95; Z_{1-\alpha} = 1.96$$

$$P = 0.5, T = 0.15$$

$$n = 0.9604 / 0.0225 = 42.6 = 45 \text{ pacientes}$$

Análisis Estadístico

Los resultados se presentan como proporciones o media y DE según fue conveniente. El análisis de correlación, fue realizado mediante la prueba de Spearman. Se considero como estadísticamente significativo una $p < 0.05$, para el análisis de los datos se utilizo el paquete estadístico SPSS versión 19.0.

Consideraciones éticas.

Debido a que el análisis fue retrospectivo y solo se revisaron expedientes clínicos de los pacientes, el estudio no implico riesgo alguno para los pacientes.

7. RESULTADOS

Datos clínicos

Se capturaron a 59 pacientes con diagnóstico de SSp, 57 de los cuales fueron mujeres (96.6%) y 2 pacientes hombres (3.4%). La relación mujer: hombre fue de 28:1. La edad media fue de 59.8 ± 15.2 años (rango 24-86). El tiempo del diagnóstico de la enfermedad fue de 13.7 ± 8.3 años (rango 4-38) con una duración de síntomas de síndrome Sicca de 16.1 ± 9.2 (rango 4-41). Por lo tanto, el tiempo medio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico del SS fue de 2.4 años.

Las manifestaciones extraglandulares fueron prevalentes, 29 pacientes (49.2%) curso al menos con una de ellas. La manifestación extraglandular más frecuente fue la afección articular en 10 pacientes (34.4%), seguida del compromiso renal significativo 18 pacientes (30.5%), de estos 7 pacientes tuvieron NTI, GMN y/o ATR; el compromiso neurológico se encontró en 7 pacientes (24.1%). Otras manifestaciones extraglandulares documentadas fueron la afección hepática (17.2%) y pulmonar (13.7%). El 35% se encontraban en tratamiento con antimaláricos. El 23% de los pacientes se encontraba en tratamiento inmunosupresor a base de prednisona, metotrexato, ciclofosfamida o azatioprina. (Ver Tabla 1)

La presencia de comorbilidades, en específico de diabetes mellitus (DM) se documentó en 5 pacientes (8.5%) y 17 pacientes (28.8%) contaban con el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica (HAS). Solo en 2 (3.4%) pacientes se documentó la presencia de infecciones de vías urinarias recurrentes, en uno nefrocalcinosis y solo un paciente con osteomalacia.

Tabla 1. Características generales de la población de pacientes con SSp.

Características	Proporción	Porcentaje
Mujeres	57/59	96.6
Edad - media, años (rango)	59.8 (24-86)	
Tiempo diagnostico - media, años (rango)	13.7 (4-38)	
Tiempo Sx. Sicca - media, años (rango)	16.1 (4-41)	
Manifestaciones extraglandulares	29/59	49.2
Tratamiento inmunosupresor	14/59	23.7
Diabetes Mellitus	5/59	8.5
Hipertensión arterial sistémica	17/59	28.8
Osteomalacia	1/59	
Creatinina - media, mg/dl (rango)	0.9 (0.4-6.6)	
TFG - media, ml/min (rango)	86.12 (6.62-168.2)	

Datos bioquímicos

El pH urinario promedio fue de 6.37 ± 0.84 , la densidad urinaria promedio fue 1014 ± 4.8 , de estos 7 pacientes (11.8%) tuvieron una densidad urinaria menor a 1010 el CO₂ total promedio fue de 22.8 ± 3.21 y el potasio sérico promedio fue de 4.1 ± 0.52 , solo se documento hipokalemia (K sérico menor a 3.5) en 4 pacientes (6.7%).

Datos inmunológicos

En la mayoría de los pacientes se documentaron AAN positivos (72.9%). Los niveles elevados de VSG se documentaron en un 55.9%. La serología de SSA (Ro) resulto positiva en 79.7% de los pacientes, con cifras de 2699 ± 8186 y para SSB (La) el 64.4% de los

pacientes, con cifras de 1306 ± 6199 . El FR resulto positivo en el 67.8% con un valor promedio de 637 ± 1541 . Los valores de complemento se encontraron disminuidos en un 10.2% de los casos, a expensas de C4 en todos los casos y solo un caso con disminución de C3. (Ver Tabla 2)

Tabla 2. Características inmunológicas de la población de pacientes con SSp.

Características inmunológicas	Proporción	Porcentaje
AAN positivos	43/59	72.9
FR positivo	40/59	67.8
Anti-Ro positivo	47/59	79.7
Anti-La positivo	38/59	64.4
C3 bajo	1/59	1.7
C4 bajo	6/59	10.2
VSG elevada	33/59	55.9
Globulinas elevadas	32/59	54.2

Pacientes con involucro renal significativo.

La prevalencia del involucro renal significativo, se documento en 18/59 pacientes (30.5%) presentando una o más de las afecciones renales descritas previamente. (Ver Tabla 3)

Tabla 3. Características de involucro renal en pacientes con SSp

Características renales	Proporción	Porcentaje
NTI	3/59	5
ATR	5/59	8.4
ATR proximal	2/5	40
ATR distal	3/5	60
GMN	2/59	3.4
GMN membranosa	1/2	50
GMN FyS	1/2	50
IRA	1/59	1.7
IRC	8/59	13.5
IRCT	1/59	1.7
Proteinuria	13/59	22
Hematuria	3/59	5.1
Nefrolitiasis	1/59	1.6
IVU recurrentes	2/59	3.4
US renal anormal	4/59	6.8
Biopsia renal	4/59	6.8

a) Función renal, Insuficiencia renal crónica

La creatinina promedio de los 59 pacientes fue de 0.90 ± 0.82 mg/dl, lo que nos da una TFG de 86.1 ± 30.4 ml/min. La proporción de 8/59 (13.5%) tuvieron una TFG <60 ml/min (IRC

KDOQI 3-4), y tan solo en uno de ellos con TFG <15ml/min (IRC KDOQI 5), el cual se encontraba en terapia de reemplazo renal.

b) Proteinuria, Hematuria, Glomerulonefritis

En 13/59 (22%) pacientes se documentó proteinuria significativa (>300mg/d), de estos solo 3 pacientes en rangos nefroticos. En todos estos pacientes se llevo acabo una biopsia renal en la cual se reportó nefropatía túbulo intersticial, GMN membranosa en otro paciente y GMN focal y segmentaria en el ultimo. La presencia de hematuria fue documentada solo en 3 pacientes (5.1%), solo en uno de ellos se reporto su origen glomerular.

c) Nefropatía tubulointersticial, Acidosis tubular renal.

Se realizó biopsia en 4 de los 59 pacientes (6.8%). En 3 de las 4 biopsias se reportó nefritis túbulo intersticial, uno de los casos con GMN FyS mas NTI y otro de los casos con GMN membranosa. En ninguno paciente se documentó la presencia de diabetes insípida nefrogenica, sin embargo 7 pacientes (11.8%) presentaron densidad urinaria menor a 1010 de forma persistente.

La presencia de ATR se documentó en 5 pacientes (8.5%), 3 pacientes con ATR distal y 2 pacientes con ATR proximal. Se realizó biopsia en dos de estos pacientes, encontrando la presencia de nefropatía túbulo intersticial.

d) Infecciones de vías urinarias recurrentes, nefrolitiasis y osteomalacia

Se documento la presencia de infecciones de vías urinarias de repetición en 2 sujetos, sin determinar etiología aparente de las mismas. Solo se documentó la presencia de nefrocalcinosis en un paciente con ATR y de osteomalacia en otro sujeto con ATR.

Presentación clínica

El tiempo de presentación en relación al tiempo del diagnóstico del SS fue variable, presentándose la afección renal en un sujeto 10 años antes del diagnóstico del SS. En el resto de los casos se realizó el diagnóstico de la afección renal al mismo tiempo o de 4 a 9 años después del diagnóstico del SS. Las formas de presentación clínicas más comunes fueron el hallazgo de IRC (TFG <60ml/min) en 4/7 (%57) de los sujetos; la presencia de acidosis metabólica no explicable por otra causa con anión gap normal 4/7 y la proteinuria subnefrótica en 4/7 de pacientes. Otras formas de presentación menos comunes fueron el síndrome nefrótico en 2/7 pacientes, hiponatremia multifactorial en un sujeto y parálisis hipokálemica en un sujeto. (Figura 1)

Tratamiento y seguimiento

Cinco de los siete pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor en relación al compromiso renal. Tres de los cuales recibieron prednisona a 1mg/kg, uno de ellos en combinación con azatioprina. Dos pacientes recibieron azatioprina solamente en dosis de 75-150mg. Dos pacientes no recibieron ninguna clase de tratamiento inmunosupresor. Todos los pacientes que recibieron tratamiento presentaron mejoría en la función renal y disminución de la proteinuria. Por el lado contrario, los pacientes que no recibieron tratamiento presentaron deterioro de la función renal y/o aumento de la proteinuria. (Figura 1)

Correlación clínica, bioquímica e inmunológica en pacientes con ATR y SSp.

En las variables clínicas se demostró una correlación entre ATR y la presencia de manifestaciones glandulares con una $r=0.309$ ($p=0.026$), así mismo encontramos una correlación inversa del cloro sérico $r=-0.398$ ($p=0.002$) y una correlación con la densidad

urinaria $r=0.289$ ($p=0.017$), bicarbonato sérico $r=0.323$ ($p=0.013$), Sin embargo, no se encontró correlación con el pH urinario $r=-0.31$ ($p=0.81$). En cuanto a la serología, solo se documentó la correlación inversa de anti-Ro $r=-0.327$ ($p=0.015$) con ATR. (Ver Tabla 4)

Tabla 4. Correlación clínica, bioquímica e inmunológica en pacientes con ATR

		TiempoDx	Extraglandular	Densidad U	pHurinario	Glob	Vsg	Cl
ATR	Coef.	.242	.309	.289	-.031	-.200	.148	-.398
	Correlacion							
	p	.065	.017*	.026*	.813	.128	.265	.002*

		HCO3	ANA	Ro	La	FR	C3	C4
ATR	Coef.	.323	-.088	-.327	-.178	-.101	.130	-.109
	Correlacion							
	p	.013*	.507	.015*	.197	.458	.410	.491

Correlación clínica, bioquímica e inmunológica en pacientes con SSp y GMN

Las correlaciones que se encontraron para GMN y las diversas variable de interés, fueron con el tiempo de diagnostico de la enfermedad con una $r=0.281$ ($p=0.031$) y con la determinación sérica de globulinas con una $r=0.300$ ($p=0.021$). (Ver Tabla 5)

Tabla 5. Correlación clínica, bioquímica e inmunológica de GMN.

		TiempoDx	Extraglandular	DensidadU	pHurinario	Glob	Vsg	Cl
GMN	Coef.	.281	.191	.147	-.159	.300	-.022	-.022
	Correlacion							
	p	.031*	.148	.268	.229	.021*	.866	.868

		HCO3	ANA	Ro	La	FR	C3	C4
GMN	Coef.	-.019	-.096	-.012	.088	-.227	.286	.129
	Correlacion							
	p	.884	.468	.929	.527	.092	.066	.415

Correlación clínica, bioquímica e inmunológica en pacientes con SSp e IRC

Uno de los desenlaces de mayor importancia es la IRC, manifestada como deterioro de la TFG. Se demostró con el análisis de correlación la existencia de la misma con la presencia de ATR con una $r=0.453$ ($p=0.0001$), así mismo una correlación con los niveles de complemento C3 $r=0.358$ ($p=0.005$). Mas no se documentó una correlación con la presencia de comorbilidades como DM o HAS. (Tabla 6)

Tabla 6. Correlación clínica, bioquímica e inmunológica en pacientes con IRC.

		Edad	TiempoDx	ATR	GMN	Proteinuria	DM	HAS	anti-Ro	C3	C4
IRC	Coef.	-.052	.089	.453	.221	.311	-.112	-.002	-.075	.358	.223
	Correlacion										
	p	.694	.501	.000	.093	.017	.400	.988	.572	.005	.089

8. DISCUSION Y CONCLUSIONES

En nuestra serie de pacientes con SSp hasta la mitad de los pacientes presentaron actividad extraglandular, siendo la manifestación renal, la afección orgánica más frecuente.

La prevalencia del compromiso renal significativo fue del 30.5% en nuestra serie, definida por la presencia de IRC, hematuria, proteinuria, NTI, GMN, ATR, Infecciones de vías urinarias recurrentes o nefrolitiasis. Lo que es más importante definir es si esta es clínicamente significativa e impacta en el pronóstico. Si tomamos únicamente en cuenta la presencia de NTI, GMN y ATR, el número de pacientes afectados fue 7/59 (24.1%), siendo aún la manifestación orgánica mas frecuente junto con el compromiso neurológico.

Las definiciones de afección renal varían en las diferentes series, con rangos de 2 hasta el 67% (3, 11, 12, 15, 18, 19, 28, 29, 30) siendo los que reportan la menor prevalencia los estudios más grandes (11,12), y los que reportan la mayor prevalencia, estudios en donde la afección renal es definida como un trastorno subclinico de la acidificación renal (15); esto es mediante respuestas anormales ante la carga de amonio. La prevalencia de ATR en los estudios de Vitali (11) y Goules (12), siendo de 2-4.2%, en nuestra población fue un tanto mayor, del 8.4%. La diferencia de prevalencia en ATR en comparación con los estudios previamente mencionados podría asociarse a la etnicidad, debido a la similitud en el diseño de los estudios y la misma definición para el diagnostico de ATR.

Mas importante aun es el desenlace final a prevenir, esto es, el deterioro de la función renal, 13.5% de los sujetos de la presente serie presentaban IRC. La forma de presentación más común de la afección renal fue la presencia de una TFG disminuida (IRC), esto nos habla del

curso indolente de la enfermedad que desafortunadamente pasa desapercibido ante la ausencia de síntomas.

Otra de las formas más comunes de presentación fue la presencia de una acidosis metabólica no anion gap, con función renal cerca de lo normal (acidosis no explicada por deterioro de la función renal). Esto es la ATR, presentándose en un sujeto 10 años antes del diagnóstico del SS, con manifestaciones tan graves como la parálisis hipokalemica. Existen múltiples casos reportes en la literatura, en donde la forma inicial de presentación es la afección renal y la parálisis hipokalemica como forma grave de presentación. (1). Por lo tanto es de importancia considerar la presencia del SS en cualquier adulto con la presencia de ATR distal no explicada por alguna otra etiología, debido a que el tratamiento de la patología inmunológica puede corregir parcialmente. (1, 14)

En la serie de casos de pacientes con GMN, NTI y ATR, los cuales recibieron tratamiento presentaron mejoría de la función renal y disminución de la proteinuria. Por el lado contrario, aquellos que no recibieron manejo inmunosupresor presentaron progresión del deterioro de la función renal y/o proteinuria. Esto concuerda con la serie de casos de la Mayo Clinic, 24 pacientes con SSp y compromiso renal, corroborado por biopsia; 17/24 (70.3%) recibieron tratamiento inmunosupresor con seguimiento de al menos 3 meses, presentando una mejoría de la TFG y proteinuria. (14) El tratamiento inmunosupresor más utilizado fueron los corticoesteroides (83%), al igual que en nuestra serie (43%).

La nefritis intersticial es la manifestación más común reportada en los pacientes con SSp y puede manifestarse como ATR distal (Tipo I), ATR proximal (Tipo II) o como hipostenuria. (31). Debido a que el número de biopsias realizada en nuestra serie fue bajo, no fue posible

determinar mayores casos de NTI, sin embargo su presentación clínica, la ATR fue la más frecuente. La hipostenuria no fue posible determinar en nuestra serie, debido a la naturaleza retrospectiva de la misma, siendo necesaria la realización de pruebas dinámicas para corroborar la misma; sin embargo, 7 (11.8%) pacientes presentaron una densidad urinaria menor a 1010 de forma persistente.

La ATR distal es la más frecuentemente encontrada (31), consistente con nuestra serie. La patogenia de la misma se desconoce con certeza, existen estudios de biopsias renales por medio de inmunocitoquímica se demostró la ausencia de la bomba H⁺-ATPasa, en las células intercaladas del túbulo colector. (29,32). Así mismo existe otro mecanismo descrito, documentado en ratones mediante la formación de anticuerpos contra la anhidrasa carbónica tipo II, produciendo un cuadro similar a la ATR distal. (33,34).

En nuestro estudio no hubo correlación entre la duración de los síntomas y la presencia de ATR, en comparación con otros estudios (35), en los cuales reportan dicha asociación. La presencia de afección extraglandular presentó una correlación con la de ATR, en contraste por lo reportado por Bossini et al. (30). Esto parece ser debido a las definiciones de manifestaciones extraglandulares, en donde incluyen artralgias y mialgias, las cuales eran muy prevalentes (77%) en ambos grupos.

En cuanto al perfil inmunológico, se documentó una correlación inversa con los niveles de anti-Ro, no reportado antes en estudios previos y en contraste con lo reportado por Aasarod et al. (28) En nuestra correlación, Ro pareciera comportarse como un factor protector, por lo que sería importante establecer una asociación de Ro como un factor regulador de la acidificación urinaria en estudios experimentales futuros.

Respecto al perfil bioquímico, el pH urinario no presentó correlación con la presencia de ATR, esto apoya el pobre papel que tiene en el escrutinio, debido a los diversos factores que lo alteran y su constante variación. Por otro lado la correlación con el bicarbonato sérico y la correlación inversa con el cloro sérico, los hace mejores candidatos para el diagnóstico de la ATR, al presentar una acidosis metabólica con anión gap normal.

La GMN es rara en el SS, sin embargo la prevalencia exacta es difícil de estimar debido a que la mayoría son casos reportados en la literatura y la mayoría de los cohortes reportan menos de 10 casos con GMN, esto es debido a que las manifestaciones clínicas son leves y la biopsia renal no se encuentra indicada. En el estudio de Goules et al. (12), se realizó biopsia renal en 20 de 471 pacientes con SSp, documentándose GMN en 8 de estos. En el estudio de Maripuri et al., (14) se revisaron 24 biopsias de pacientes con SSp, 4 de las cuales se reportó GMN.

En nuestra serie la prevalencia de GMN fue del 3.4%, en comparación por lo reportado por Goules et al., 1.9% (12) y Bossini et al. 5% (30), Los factores a los que se ha asociado previamente en la literatura son niveles de C4 y crioglobulinemia (1, 31), esto en relación con la patogenia que pudiera estar mediada por inmunocomplejos y el depósito de los mismos. (12) En nuestro estudio no hubo una correlación con los niveles de complemento y no determinamos crioglobulinas en suero. En nuestro estudio hubo una correlación de GMN y duración de la enfermedad, así como con los niveles de globulinas.

La correlación entre IRC y ATR es evidente, lo cual apoya la noción de su papel en el deterioro de la función renal y en la importancia de la detección temprana para su prevención.

Los factores predictores y de asociación para el involucro renal varían en los diferentes estudios, son discrepantes y contradictorios, estudios pequeños, retrospectivos con muestra heterogénea (13).

Las limitaciones de nuestro estudio es que se trata de una muestra pequeña, en la que el objetivo primario fue la determinación de la prevalencia del involucro renal significativo, en los cuales documentamos un número reducido de casos de ATR y GMN, sin contar con un grupo control para su comparación y determinar asociaciones entre diferentes factores, lo cual deberá plantearse en estudios futuros en esta población.

En conclusión, el involucro renal significativo es frecuente como manifestación extraglandular de SSp y conlleva un riesgo de deterioro de la función renal. Su manifestación más común es la ATR, la cual tuvo una correlación con la presencia de otras manifestaciones extraglandulares; La GMN es poco frecuente y estas dos formas de involucro renal responden adecuadamente ante el tratamiento a base de corticoesteroides (14). La correlación entre IRC y ATR es fuerte por lo que se sugiere identificar y tratar tempranamente, ante la presencia de ATR en ausencia de etiología es recomendable buscar dirigidamente el diagnóstico del SS.

Nuestros hallazgos sugieren una prevalencia alta de alteraciones renales, como manifestaciones extraglandulares en pacientes con SSp. Así mismo nuestros resultados sugieren potenciales factores que pueden asociarse con el desarrollo o la presencia de esta manifestación extraglandular. Dentro de estos, se destaca el papel del cloro y el bicarbonato sérico, los cuales pudieran ser de mayor utilidad para el diagnóstico de ATR. La relevancia de dichos factores y otros deberá corroborarse mediante un estudio de cohorte diseñado para este fin en nuestra población.

9. ANEXOS

Figura 1. Serie de casos de pacientes con GMN, NTI, ATR y SSp

#Sex Edad	Dx SSP - Nefro	Presentacion clinica	Cr inicial	Cr final	Prot inicial	Prot final	Biopsia	anti- Ro	FR	C3	C4	Trata mient o	Dx final
1.Fem 55	4	IRA, sx nefrotico, hiponatremia	2.6	1.55	3.5	1.4	NTI, GMN FyS	290	9920	43.7	1.67	pdn, aza	GMN FyS,NTI
2.Fem 30	4	IRC, AMNAG	1.57	0.95	0.75	0.20	NTI	4540	717	61.8	5.9	aza	NTI, ATRd
3.Fem 56	0	IRC, AMNAG, protein subn	1.65	1.05	0.70	0	NTI	20.7	9.0	112	18.5	pdn	ATRp
4.Fem 44	-10	IRC, AMNAG, protein subn, paral hipok	1.3	2.28	0.25	0.4	No	117	689	70.9	12	-	ATRp
5.Fem 31	9	AMNAG, hipokalemia, protein subn	1.07	1.05	0.55	0	No	7150	1250	124	29.3	aza	ATRp
6.Fem 39	0	IRC	1.34 (39)	1.49	0	0	No	5370	795	91.3	24	-	ATRp
7. Fem 29	0	Sx nefrotico	0.6	0.6	4	1.5	GMN membran osa	109	463	84	13.2	pdn	GMN membran osa

10.BIBLIOGRAFIA

1. Kaufman, I., D. Schwartz, et al. (2008). "Sjogren's syndrome - not just Sicca: renal involvement in Sjogren's syndrome." Scand J Rheumatol **37**(3): 213-218.
2. Hernandez-Molina, G., C. Avila-Casado, et al. (2010). "Similarities and differences between primary and secondary Sjogren's syndrome." J Rheumatol **37**(4): 800-808.
3. Pertovaara, M., M. Korpela, et al. (1999). "The occurrence of renal involvement in primary Sjogren's syndrome: a study of 78 patients." Rheumatology (Oxford) **38**(11): 1113-1120.
4. Shapira, Y., N. Agmon-Levin, et al. (2010). "Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases." Nat Rev Rheumatol **6**(8): 468-476.
5. Mavragani, C. P. and H. M. Moutsopoulos (2010). "The geoepidemiology of Sjogren's syndrome." Autoimmun Rev **9**(5): A305-310.
6. Ramos-Casals, M., A. G. Tzioufas, et al. (2010). "Treatment of primary Sjogren syndrome: a systematic review." JAMA **304**(4): 452-460.
7. Vitali, C., S. Bombardieri, et al. (2002). "Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group." Ann Rheum Dis **61**(6): 554-558.
8. Venables, P. J. (2004). "Sjogren's syndrome." Best Pract Res Clin Rheumatol **18**(3): 313-329.
9. Ramos-Casals, M. and J. Font (2005). "Primary Sjogren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts." Rheumatology (Oxford) **44**(11): 1354-1367.
10. Voulgarelis, M., A. G. Tzioufas, et al. (2008). "Mortality in Sjogren's syndrome." Clin Exp Rheumatol **26**(5 Suppl 51): S66-71.
11. Vitali, C., A. Tavoni, et al. (1991). "Renal involvement in primary Sjogren's syndrome: a retrospective-prospective study." Scand J Rheumatol **20**(2): 132-136.
12. Goules, A., S. Masouridi, et al. (2000). "Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjogren syndrome." Medicine (Baltimore) **79**(4): 241-249.
13. Samarkos, M. and H. M. Moutsopoulos (2007). Chapter 19 Renal Involvement in Sjögren Syndrome. Handbook of Systemic Autoimmune Diseases. C. M. Justin and D.

- P. Charles, Elsevier. **Volume 7**: 349-361.
14. Maripuri, S., J. P. Grande, et al. (2009). "Renal involvement in primary Sjogren's syndrome: a clinicopathologic study." Clin J Am Soc Nephrol **4**(9): 1423-1431.
 15. Eriksson, P., T. Denneberg, et al. (1995). "Biochemical markers of renal disease in primary Sjogren's syndrome." Scand J Urol Nephrol **29**(4): 383-392.
 16. Nishinarita, S., S. Kinoshita, et al. (2002). "Subclinical renal tubular acidosis in patients with primary and secondary Sjögren's syndrome: a possible marker of disease progression." Modern Rheumatology **12**(4): 0318-0322.
 17. Siamopoulos, K. C., M. Elisaf, et al. (1992). "Renal tubular acidosis in primary Sjogren's syndrome." Clin Rheumatol **11**(2): 226-230.
 18. Pokorny, G., S. Sonkodi, et al. (1989). "Renal involvement in patients with primary Sjogren's syndrome." Scand J Rheumatol **18**(4): 231-234.
 19. Siamopoulos, K. C., A. K. Mavridis, et al. (1986). "Kidney involvement in primary Sjogren's syndrome." Scand J Rheumatol Suppl **61**: 156-160.
 20. Skopouli, F. N., U. Dafni, et al. (2000). "Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjogren's syndrome." Semin Arthritis Rheum **29**(5): 296-304.
 21. Walsh, S. B., D. G. Shirley, et al. (2007). "Urinary acidification assessed by simultaneous furosemide and fludrocortisone treatment: an alternative to ammonium chloride." Kidney Int **71**(12): 1310-1316.
 22. Wrong, O. and H. E. Davies (1959). "The excretion of acid in renal disease." Q J Med **28**(110): 259-313.
 23. Schwartz, W. B., R. L. Jenson, et al. (1955). "Acidification of the urine and increased ammonium excretion without change in acid-base equilibrium: sodium reabsorption as a stimulus to the acidifying process." J Clin Invest **34**(5): 673-680.
 24. Battle, D. C. (1986). "Segmental characterization of defects in collecting tubule acidification." Kidney Int **30**(4): 546-554.
 25. National Kidney Foundation: KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis **39**:S1-S266, 2002 (suppl 1) .
 26. Ren, H., W. M. Wang, et al. (2008). "Renal involvement and followup of 130 patients with primary Sjogren's syndrome." J Rheumatol **35**(2): 278-284.

27. Rodriguez Soriano, J. (2002). "Renal tubular acidosis: the clinical entity." J Am Soc Nephrol **13**(8): 2160-2170.
28. Aasarod, K., H. J. Haga, et al. (2000). "Renal involvement in primary Sjogren's syndrome." QJM **93**(5): 297-304.
29. Bloch, K. J., W. W. Buchanan, et al. (1965). "Sjogren's Syndrome. A Clinical, Pathological, and Serological Study of Sixty-Two Cases." Medicine (Baltimore) **44**: 187-231.
30. Bossini, N., S. Savoldi, et al. (2001). "Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjogren's syndrome." Nephrol Dial Transplant **16**(12): 2328-2336.
31. Skopouli, F. N. (2001). "Kidney injury in Sjogren's syndrome." Nephrol Dial Transplant **16 Suppl 6**: 63-64.
32. Zawadzki, J. (1998). "Permeability defect with bicarbonate leak as a mechanism of immune-related distal renal tubular acidosis." Am J Kidney Dis **31**(3): 527-532.
33. Takemoto, F., J. Hoshino, et al. (2005). "Autoantibodies against carbonic anhydrase II are increased in renal tubular acidosis associated with Sjogren syndrome." Am J Med **118**(2): 181-184.
34. Takemoto, F., H. Katori, et al. (2007). "Induction of anti-carbonic-anhydrase-II antibody causes renal tubular acidosis in a mouse model of Sjogren's syndrome." Nephron Physiol **106**(4): p63-68.
35. Pertovaara, M., M. Korpela, et al. (2001). "Factors predictive of renal involvement in patients with primary Sjogren's syndrome." Clin Nephrol **56**(1): 10-18.