

112445
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"**

**ALTERACIONES RENALES EN SINDROME
DE SJÖGREN PRIMARIO: METABOLISMO
ANORMAL DE CALCIO Y FOSFORO**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN:
R E U M A T O L O G I A
P R E S E N T A :
DR. CARLO VINICIO CABALLERO URIBE



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

INTRODUCCION

El síndrome de Sjogren es un padecimiento inflamatorio crónico que afecta principalmente las glándulas exocrinas y que se manifiesta usualmente por la presencia de xerostomía y xeroftalmia. La enfermedad puede ser primaria (SSP) o secundaria (SSS) según su asociación o no con otros padecimientos autoinmunes (1).

Las manifestaciones extraglandulares son secundarias a un infiltrado linfocítico y de células plasmáticas en casi cualquier órgano (2). Se han encontrado infiltrados linfocitos extraglandulares en pulmón, hígado, piel y riñón (3).

Las alteraciones renales que se han descrito en los pacientes con Síndrome de Sjogren desde el punto de vista histopatológico, incluyen un compromiso de predominio intersticial ocasionado por la participación de infiltrados linfocíticos además de atrofia tubular y fibrosis (4). Las consecuencias clínicas de ese daño consisten en la presencia de hipostenuria, acidosis tubular renal distal (ATR tipo I) y menos comúnmente acidosis tubular renal proximal (ATR tipo II) (4,5,6,7).

En la ATR tipo I, la causa inmediata es una anomalía en el transporte de hidrógeno en la región distal de la nefrona; lo anterior conlleva a hipokalemia y acidosis así como también incapacidad para acidificar la orina a un pH por debajo de 5.5 lo que produce nefrocalcinosis, litiasis renal y concentración baja de citratos. Por otra parte, la acidosis tubular renal tipo II se caracteriza por una anomalía en la reabsorción de bicarbonato en la nefrona proximal. (8).

Se ha atribuido la presencia de acidosis tubular renal en los pacientes con Síndrome de Sjögren a la hiperglobulinemia que se encuentra frecuentemente en la enfermedad, lo cual puede ser secundario a alteraciones en la función tubular por las inmunoglobulinas filtradas y/o anomalías en la circulación peritubular secundarias a incrementos en la viscosidad sérica (7,9). Por otra parte, esta

alteración podría ser la consecuencia directa de un daño mediado inmunológicamente, lo cual se apoya en el infiltrado inflamatorio y en la presencia ocasional de depósitos de inmunoglobulinas y complemento que se observa en las biopsias renales de estos pacientes (10,11).

Sin embargo; hasta el momento ninguna de las teorías mencionadas explica satisfactoriamente la etiología de las anomalías renales más frecuentemente encontrada en estos pacientes (8).

Las alteraciones del manejo renal de calcio y fósforo en los pacientes con Síndrome de Sjögren han sido poco estudiadas. Se ha reportado por varios autores (14,17) una disminución en la reabsorción tubular de fosfatos la cual se presenta en 22 % a 35 % de los pacientes que tienen afección renal por la enfermedad. No hay descripciones previas de alteraciones en el manejo renal de calcio (14).

Por otra parte, también se han descrito formas menos frecuentes pero bien definidas, de alteraciones a nivel renal como la presencia de glomerulonefritis por complejos inmunes la cual a menudo se asocia con crioglobulinemia mixta (12).

La prevalencia de las alteraciones renales en Síndrome de Sjögren varía de 6.2 % a 30 % (6,13). La mayoría de los estudios de nefropatía del Síndrome de Sjögren han incluido pacientes con formas secundarias de la enfermedad (4,5,6,7,13) siendo pocos los estudios en la forma primaria de la enfermedad (15,16,17).

En nuestro medio la información acerca de la prevalencia de alteraciones renales en SSP es derivada de estudios retrospectivos. Kraus et al (18) encontraron alteraciones renales en 8 de 63 pacientes (12.6%), mientras que Jakez (19) encuentra anomalías a nivel renal en 11 de 105 pacientes (10.5%). En ambos estudios la entidad clínica que se presentó con mayor frecuencia fue acidosis tubular renal distal.

El objetivo del presente trabajo es estudiar la prevalencia y el significado de las alteraciones renales de pacientes mexicanos con Síndrome de Sjogren Primario (SSP) haciendo énfasis en el estudio del metabolismo de calcio y fósforo por medio de un estudio transversal en un grupo no seleccionado de enfermos que son atendidos en el servicio de Reumatología e Inmunología del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ).

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de SSP que presentaron 2 de los siguientes 3 criterios:

1) Queratoconjuntivitis sicca:

- a) Prueba de Schirmer positiva (< de 5mm en 5 minutos) y/o
- b) Tinción ocular de rosa de Bengala positiva de acuerdo a descripción de Bloch y cols (20)

2) Compromiso de Glándulas salivales demostrado por:

- a) Sialografía anormal de parótidas según descripción de Alarcón-Segovia y cols y/o (21)
- b) Gammagrafía anormal de parótidas según descripción de Alarcón-Segovia y cols y/o (22)
- c) Biopsia de glándula salival menor con evidencia de sialoadenitis según descripción de Tarpley y cols (23)

3) Evidencia por laboratorio de autoinmunidad :

- a) Factor reumatoide positivo a título igual o mayor de 1:160 por el método de Singer-Plotz(24)
- b) Anticuerpos antinucleares positivos a título igual o mayor a 1:160 por la técnica de inmunofluorescencia (25) y/o
- c) Anticuerpos anti-SSA o SSB positivos (26)

Se excluyeron pacientes con evidencia de otra enfermedad autoinmune (1), o con enfermedades capaces de simular SSP por su afección parotídea como sarcoidosis, amiloidosis, infecciones virales, bacterianas o por micobacterias (1).

A todos los pacientes se les realizaron de manera prospectiva los siguientes estudios: Biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, gasometría arterial y venosa, albúmina, examen general de orina, urocultivo, determinación de fósforo calcio y creatinina en sangre y orina, antes

y después de carga oral de calcio de 1200 mg (Prueba de Pak (41)). La depuración de creatinina fue ajustada según el área de superficie corporal.

En aquellos casos con bicarbonato sérico \leq de 20 Meq en presencia de pH urinario \geq de 5.3 se realizó la prueba clásica de acidificación de Wrong y Davis (27), considerándose un defecto en la acidificación renal tubular cuando había incapacidad para disminuir el pH por debajo de 5.3 en presencia de acidosis sistémica después de una dosis estandarizada de cloruro de amonio de 0.1 g/Kg de peso. Se realizó la recolección de orina al inicio de la carga de amonio y a intervalos de una hora por un periodo de 6 horas. Las determinaciones de pH urinario se hicieron 30 minutos después de la micción.

Se midieron niveles plasmáticos de hormona paratiroidea por radioinmunoanálisis (RIA) utilizando un anticuerpo que reconoce la molécula media (14).

Se calcularon los valores de la proporción calcio/creatinina (P Ca/creat){ Normal < 0.2}, fracción excretada de calcio (FeCa){ Normal: < de 1 } y el porcentaje de reabsorción tubular de fosfatos (Normal: < 90%). (14)

Así mismo se realizaron determinaciones para análisis serológico de inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA por técnica de nefelometría, anticuerpos antinucleares con células Hep 2 como sustrato, anticuerpos contra DNA por técnica de Farr , anti-SSA y anti-SSB por técnica de inmunodifusión y factor reumatoide.

Las características clínicas de estos pacientes se obtuvieron de la base de datos de Síndrome de Sjögren Primario del servicio de Reumatología del INNSZ , la cual incluye 95 variables clínicas, de diagnóstico y tratamiento (19) y a la que pertenecen los pacientes incluidos en el estudio.

A todos los pacientes se les tomaron placas simples de abdomen y tomografías lineares de abdomen en aquellos casos que lo requirieran.

En 12 pacientes se realizó estudio de densitometría ósea (DO) por rayos X de doble fotón (Hologic-GDR 1000c) de 3 regiones (cuerpo entero, columna lumbar y cadera-WARD) considerandose los resultados positivos para osteoporosis al ser mayores de menos 1 desviaciones standard comparado con los patrones esperados para la edad (28).

No se realizaron biopsias renales dentro del estudio por considerarlo no ético en ausencia de manifestaciones renales que lo ameritaran.

Finalmente, se excluyeron pacientes con historia previa de enfermedad renal o que tuvieran documentada alguna causa diferente de disfunción tubular renal (29).

Se excluyeron pacientes que habían tenido consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en un periodo de 6 meses previos a la realización del estudio. A aquellos pacientes que tenían historia de consumo de AINES en un periodo mayor a 6 meses y menor de 1 año a la realización del estudio; se les tomó una historia detallada que incluía dosis diaria y tipo de AINE.

También se recolectó la historia de consumo de analgésicos. Solo se permitió la utilización de paracetamol en forma ocasional para controlar las molestias de la enfermedad, en especial el dolor. Esto se definió como consumo de una dosis (500mg) diaria en promedio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Los datos numéricos se expresan como promedio. Cuando se requirió se utilizó la prueba de probabilidad exacta de Fisher (2-colas) y la U de Mann-Whitney. La significancia estadística se aceptó con una $p < 0.05$.

RESULTADOS

1) CARACTERISTICAS CLINICAS Y SEROLOGICAS

Se estudiaron un total de 23 pacientes de los cuales 22 eran mujeres (95.8%) y uno hombre (4.2%). El promedio de edad de los pacientes era de 47 ± 8 años con un mínimo de 28 años y un máximo de 70 años. Tenían en promedio una duración del SSP de 5 años ; 17 pacientes (73.9%) tuvieron solamente compromiso glandular al inicio de la enfermedad mientras que en 5 pacientes (21.7%) el inicio se manifestó con compromiso extraglandular. Los datos clínicos más relevantes fueron la presencia de artralgias en 21 pacientes (91.3 %), artritis en 11 pacientes (47.8%), fenómeno de Raynaud en cuatro pacientes , y compromiso esofágico en 4. En la tabla 1 se muestran las características generales de estos pacientes.

El estudio metabólico identificó dos grandes grupos constituidos por los pacientes hipercalcémicos (HC)(14 pacientes; 60.8%) y normocalcémicos (NC) (9 pacientes;40.2%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la edad y la duración del SS en estos pacientes (tabla 2). De las características clínicas generales se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.043$) en relación a la forma de inicio del SS siendo más frecuente el inicio extraglandular en los pacientes HC (5/14; 35.7%) que en los NC en los que ningún paciente tuvo inicio extraglandular. Los pacientes HC tuvieron con más frecuencia artralgias, artritis y fenómeno de Raynaud que los NC pero ninguno de estos datos clínicos alcanzó significancia estadística (tabla 2).

Las características serológicas del grupo se muestran en la tabla 3. El título de factor reumatoide fue alto cuando se analizó el total del grupo. Se hizo un análisis cuantitativo de los títulos de factor reumatoide en cada paciente dando la suma de títulos un promedio de $1:3335 \pm 4902$; en 5 pacientes el FR fue negativo. Se realizó el mismo análisis cuantitativo con los títulos de inmunoglobulinas G,A y M siendo los promedios para IgG de 3046.5 ± 1377 mg/dl ; IgA de 326.52 ± 183.5 mg/dl y de IgM de 485.23 ± 275.8 mg/dl. La viscosidad sérica fue en promedio 1.88 ± 0.55 unidades.

Al analizar los resultados serológicos en base a los resultados de la calciuria no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Sin embargo, es importante señalar que los pacientes HC tuvieron mayor tendencia a tener IgG elevada (3428.6 ± 1669 mg/dl en HC vs 2588.1 ± 772 mg/dl en NC) (Tabla 3 y Fig 1 A) así como mayor viscosidad sérica (2.02 ± 0.6 Uds en hipercalcémicos vs 1.7 ± 0.3 Uds en NC). (tabla 3 y Fig 1 B).

Aunque no hubo diferencias entre ambos grupos en relación a la viscosidad sérica si es necesario mencionar que el promedio de viscosidad sérica esta por encima del valor normal de viscosidad (VN: 1.6 a 1.9 Uds) en los HC, no así en los NC cuyos valores promedio se encuentran en límites de la normalidad. (Fig 1 B). Siete de los 14 pacientes HC tenían viscosidad sérica anormal contra solo 2 de los 9 pacientes NC; aunque el análisis estadístico no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p:0.4$).

2) FUNCION RENAL Y METABOLISMO DE CALCIO Y FOSFORO

Las características generales en relación a las pruebas de función renal y de electrolitos séricos se muestran en la tabla 4.

Al realizar la carga oral con calcio de 1200 mg y como se mencionó previamente, se constituyeron dos grandes grupos por la cantidad de calciuria. Los HC tuvieron calciuria de 310 ± 156 mg y los NC de 63.8 ± 45.8 mg.

En ambos grupos los pacientes tuvieron creatinina sérica normal (0.68 para HC vs 0.7 para NC), depuración de creatinina normal (81 ml/min HC vs 90.5 ml/min en NC; Valor normal 80-120cc/min), fósforo, potasio y calcio séricos en valores normales. Al comparar ambos grupos no hubo diferencias estadísticamente significativas pero los pacientes HC tuvieron mayor tendencia a presentar niveles normales elevados de potasio y bajos de fósforo en relación a los NC. (Tabla 4).

El metabolismo del calcio y fósforo expresado en índices de función renal tales como proporción calcio/creatinina (p Ca/creat), fracción excretada de calcio (FECa) y porcentaje de reabsorción tubular de fosfatos (% RTP) tanto en los pacientes HC como NC se muestran en la tabla 5.

Los pacientes HC tuvieron una mayor P Ca/creat ($p < 0.001$); FE_{Ca} ($p < 0.0001$) y una disminución en el % de reabsorción tubular de fosfatos ($p < 0.01$) que los pacientes NC. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a los valores de PTH en ambos grupos de pacientes. (Tabla 4).

3) ALTERACIONES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ANORMAL DEL CALCIO Y FOSFORO

Las alteraciones renales encontradas en relación al metabolismo anormal de calcio y fósforo se muestran en la Fig 2.

En 3 pacientes (13 %) se detectó la presencia de litiasis renal con los estudios de radiografía simple de abdomen y tomografía lineal. Dos de estos pacientes pertenecían al grupo de HC y un paciente al grupo de NC. Una paciente (4.2%) tenía hiperparatiroidismo.

En 3 pacientes (13 %) se confirmó el diagnóstico de acidosis tubular renal (ATR) mediante la prueba de acidificación de Wrong y Davis. Dos de estos, pertenecían al grupo de HC y uno al grupo de NC. En 4, había inadecuada concentración de la orina, considerándose hipostenúricos (17 %).

4) HISTORIA DE MEDICAMENTOS

Ningún paciente tenía historia de consumo de esteroides o de inmunosupresores. En relación al antecedente de consumo de AINES en el período previo a los 6 meses que se utilizaron como criterio de exclusión 14 pacientes (60.8%) no tenían historia de consumo previo de AINES y 9 pacientes si la tenían (40.2%).

En el grupo de pacientes HC había 7 pacientes (50%) con historia de ingesta de AINES y en el grupo de NC 2 pacientes (22.2%) con la misma historia sin que se alcanzaran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p: 0.4$, NS). Ningún paciente tuvo historia de consumo de analgésicos mayor a la estipulada en el protocolo de estudio.

5) DENSITOMETRIA OSEA

A 12 pacientes (52 %) se les efectuó densitometría ósea (DO). El análisis de las densitometrías se realizó comparando los grupos de HC y NC. Hasta el momento se han realizado 6 DO en pacientes HC y 6 DO en pacientes NC. El grado de desmineralización comparando los enfermos con los valores de población de referencia medidos en desviaciones estandar (valor normal < de menos 1 desviación estandar) (26) se encontraba en límites normales en ambos grupos.

Sin embargo, los pacientes HC tuvieron un mayor grado de desmineralización en las proyecciones de pelvis (-0.4 en HC vs -0.7 en NC, NS) y cadera ward (-0.2 en HC vs -0.7 en NC, NS) que los pacientes NC aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas. (Fig 3 A).

Por otra parte al analizar la densidad mineral ósea total (DMO) y teniendo como valores normales aquellos alrededor de 1 gr/cm² (28) los pacientes HC tuvieron mayor DMO (1.02 gr/cm²) que los NC (0.95 gr/cm²) aunque tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. (Fig 3 B).

DISCUSION

Las alteraciones renales en pacientes con Síndrome de Sjögren fueron descritas inicialmente en los años 60. En 1962, Kahn y colaboradores (30) y posteriormente en 1965 y 1968 Shearn y Tu (5,6) sientan las bases del conocimiento actual de alteraciones renales en pacientes con Síndrome de Sjögren describiendo que estos pacientes pueden tener clínicamente hipostenuria, acidosis tubular renal (ATR) y nefritis intersticial. Desde entonces, otros autores han confirmado estos resultados (7,8,9,10,14,15,16,17) y se han agregado a la lista de alteraciones la presencia de acidosis tubular proximal (Síndrome de Fanconi) (31) y ocasionalmente casos bien descritos de glomerulonefritis por inmunocomplejos, a menudo asociada a crioglobulinemia (11,12,13).

La mayoría de los estudios anteriores se han realizado en poblaciones con un número muy pequeño de pacientes, sin criterios bien definidos de selección y una población "mixta" ; es decir, tanto con Sjögren primario como secundario (17).

Hasta el momento se han realizado solo 3 estudios (15,16,17) en enfermos con SSP que han confirmado hallazgos previos en relación a la presencia de trastornos en los mecanismos de concentración y acidificación de la orina.

No pudimos encontrar referencias previas en la literatura donde se les haya realizado a pacientes con SSP un estudio metabólico como el de la carga oral de calcio (Prueba de Pak) para determinar las posibles alteraciones del metabolismo renal de calcio de estos pacientes.

En este trabajo, además de investigar de una manera intencionada las alteraciones renales se decidió estudiar en detalle las posibles anomalías en el metabolismo renal del calcio y fósforo, teniendo en cuenta que los pacientes con acidosis tubular renal primaria pueden presentar frecuentemente alteraciones en el metabolismo del calcio y fósforo (29).

Nuestros resultados son interesantes: Encontramos que aquellos pacientes que tenían un inicio

extraglandular de la enfermedad eran los que presentaban con mayor frecuencia alteraciones renales, siendo esta asociación estadísticamente significativa (tabla 2). Por otra parte había una tendencia a que los pacientes con alteraciones renales, en especial aquellos con hipercalcemia, tuvieran mayores niveles de IgG y como grupo, una viscosidad sérica por encima de los valores normales en relación a aquellos pacientes sin alteraciones renales (tabla 3 y Fig 1A y 1B).

Al revisar la literatura al respecto no hay hallazgos uniformes; Shiozawa y cols (14) al estudiar 17 pacientes hospitalizados, 13 de los cuales tenían SSP encuentran que aquellos que presentaban defectos en los mecanismos de acidificación renal tenían así mismo menor edad, una enfermedad de mayor duración, menor depuración de creatinina y una mayor incidencia de disminución en la reabsorción tubular de fosfatos que los que no tenían defectos en los mecanismos de acidificación renal. Por otra parte Viergever y cols (17), al estudiar pacientes ambulatorios, encuentran como única variable clínica asociada a alteraciones renales el tener anticuerpos antinucleares positivos. Por último Pokorny y cols (16) encuentran que 5 de sus pacientes con alteraciones renales tenían púrpura hipergammaglobulinémica y sugieren una asociación entre ambas entidades tal como se había reportado previamente en la literatura (32,33).

En concordancia con Viergever y Pokorny y a diferencia de Shiozawa nuestros pacientes fueron ambulatorios y no hospitalizados lo que podría indicar una mayor gravedad de la enfermedad en los pacientes estudiados por Shiozawa y cols y explicar esto el hecho de que ellos encontraran una mayor cantidad de variables asociadas a una función renal deficiente. Lo anterior sugiere que nuestros resultados pueden ser más fidedignos en relación a la variedad de alteraciones a nivel renal que presenta la población general de enfermos con SSP ya que nuestro grupo de estudio lo constituían pacientes ambulatorios sin enfermedad renal detectada previamente.

A diferencia de Shiozawa, Viergever y Pokorny la única variable clínica encontrada en asociación con la presencia o no de alteraciones renales fue un inicio extraglandular de la enfermedad. Es necesario destacar que en los trabajos mencionados (14,16,17) no se especifica en detalle cuales fueron todas las variables clínicas estudiadas haciendo difícil las comparaciones. Es posible que estos autores no hayan

investigado la forma de inicio de la enfermedad como variable clínica y esto explique que no se haya reportado tal asociación previamente. No pudimos encontrar por otra parte una relación con la presencia de anticuerpos antinucleares y/o púrpura hiperglobulinémica a pesar de que se investigó la posible asociación con esas variables. Sin embargo, tomando en conjunto nuestros resultados con los de Shiozawa, Viergever y Pokorny , es valido sugerir que las alteraciones renales ocurren como consecuencia de una afección más generalizada y grave del Síndrome de Sjögren. Igualmente, estos hallazgos sugieren que aquellos pacientes con un comienzo extraglandular , en especial los que presentan al inicio artralgias, artritis y fenómeno de Raynaud, que fueron las variables clínicas encontradas más frecuentemente en pacientes con alteraciones renales, constituyen el grupo de detección temprana de anomalías renales subclínicas en los cuales estaría indicado el estudio detallado de la función renal mediante la prueba de Pak.

En relación a la hiperglobulinemia y la viscosidad sérica fue interesante encontrar que como grupo los pacientes con alteraciones renales tenían una viscosidad sérica por encima de los valores normales al compararlos con aquellos sin alteraciones renales (Fig 1B). Previamente se ha reportado la asociación de varios estados hiperglobulinémicos como es el caso de lupus eritematoso generalizado (34) , cirrosis biliar primaria (35) , hepatitis crónica activa (35) , alveolitis fibrosante (36) , púrpura hipergammaglobulinémica (32,33), hipergammaglobulinemia idiopática (37) , crioglobulinemia (38) y tiroiditis autoinmune (39) con la presencia de alteraciones renales , en especial acidosis tubular renal distal la cual se presenta frecuentemente en Síndrome de Sjögren. Sin embargo , solo en alrededor de la mitad de los casos reportados, se ha encontrado una asociación de las alteraciones renales con la presencia de hiperglobulinemia (10).

Aunque nuestros resultados no fueron estadísticamente significativos, los pacientes con alteraciones renales tuvieron una mayor cantidad de inmunoglobulinas séricas (IgG) y además, al comparar como grupo aquellos con hipercalciuria contra los que tenían normocalciuria tuvieron viscosidades séricas por encima de los valores normales (ver tabla 3 y Fig 1 A y B).

De los pacientes hipercalcémicos había 6 con viscosidad sérica en valores anormales y de los pacientes normocalcémicos solo 2 tenían viscosidad sérica aumentada ($p: 0.4$, NS.) de tal manera que es posible que incrementando la muestra se obtenga una correlación estadísticamente significativa.

Al igual que se han propuesto varias teorías en la génesis de Síndrome de Sjögren (40), también se ha propuesto varias hipótesis que han tratado de explicar las alteraciones renales (7,9,10,11). Nuestros resultados parecen apoyar el hecho de que la hiperglobulinemia juega un papel importante en la génesis de las alteraciones renales de estos pacientes. Los mecanismos mediante los cuales la hiperglobulinemia juega un papel, sería mediante mecanismos de sobrecarga de filtrado de proteínas que interfiera directamente con la función tubular (7) o bien, que la principal alteración no sea a nivel tubular sino de la circulación peritubular debido a incrementos en la viscosidad sérica que tengan un efecto deletéreo mediado por la hiperglobulinemia (9).

Sin embargo y debido a las limitaciones de un estudio trasversal nuestros datos sugieren que la participación de la hiperglobulinemia en la etiología de las alteraciones renales debería estudiarse en aquellos pacientes con SSP de reciente diagnóstico y que tengan un inicio extraglandular de la enfermedad.

En relación al metabolismo de calcio y fósforo debe recalzarse que no encontramos antecedentes previos en la literatura donde se haya estudiado en detalle el manejo renal de calcio de los pacientes con SSP. Esto puede explicar el hecho de que en nuestro estudio y a diferencia de estudios previos (8,14,15,16,17) la alteración renal más frecuentemente encontrada fue la presencia de hipercalcemia en el 61% de nuestros pacientes.

El estudio del metabolismo del calcio mediante la carga oral con calcio (prueba de Pak) es una prueba sencilla de realizar que permite definir adecuadamente el manejo renal de calcio y por otra parte, tiene su principal indicación en la diferenciación de la hipercalcemia adsorbtiva de aquella ocasionada ya sea por fuga renal de calcio y/o hiperparatiroidismo

primario (41). En nuestro estudio, al determinar en condiciones basales y con dieta normal la calciuria de 24 horas pudimos detectar 5 casos de hipercalciuria; al realizar la carga oral de calcio se detectaron 9 pacientes más. Estos resultados indican que la prueba de provocación con calcio (Prueba de Pak) es útil para desenmascarar la hipercalciuria no detectada en condiciones basales. Así mismo, el hecho de que los niveles de hormona paratiroidea hayan sido normales en todos los pacientes con excepción de uno al cual se le diagnosticó hiperparatiroidismo y que los niveles de calcio sérico estuviesen normales (tabla 4) sugiere que estas alteraciones son en definitiva de origen renal y resultan como consecuencia de un daño generalizado intrarrenal (4,14) y no de alteraciones a nivel de la regulación hormonal del calcio (14).

Los mecanismos que expliquen la alta frecuencia de hipercalciuria en nuestros pacientes no son claros. Es interesante por lo tanto, hacer algunas comparaciones entre la acidosis ATR distal primaria y la que se presenta en SSP, en relación a la presencia de hipercalciuria. Los pacientes con ATR distal primaria con frecuencia tienen hipercalciuria (29) a diferencia de los pacientes con ATR secundaria a Síndrome de Sjögren en los que la hipercalciuria no parece ser tan obvia a menos que se investigue intencionadamente como es el caso de nuestro estudio. En los pacientes con ATR distal primaria se sabe que la hipercalciuria es consecuencia de los trastornos tubulares y alteración de los mecanismos de manejo de calcio y fósforo a nivel renal que ocasiona la enfermedad (37).

Sin embargo, en nuestros pacientes la hipercalciuria se presentó en forma aislada como única alteración renal en la mayor parte de los casos (Fig 2). De hecho, las pruebas de acidificación de Wrong y Davis solo detectaron 3 casos francos de acidosis tubular renal. Lo anterior podría hacernos especular que las anomalías tanto en el manejo de calcio como del fósforo en los pacientes con SSP son previas o independientes del desarrollo de un cuadro de ATR y no consecuencia de la misma. Sin embargo, también se sabe que los pacientes con SSP tienen ATR que frecuentemente es subclínica (6,7,14,15,16,17), de tal manera que no podemos descartar que algunos de nuestros pacientes tuvieran acidosis tubular latente y que la hipercalciuria fuera consecuencia de esta alteración; por lo tanto, sería

necesario completar los estudios de acidificación (Prueba de Wrong y Davis) a todos los pacientes con el fin de detectar formas latentes de ATR y correlacionar los hallazgos con la presencia o no de hipercalciuria.

Como era de esperarse en los pacientes hipercalciúricos, los índices de función renal mostraron una mayor fracción excretada de calcio y una mayor proporción calcio/creatinina que los pacientes normocalciúricos, siendo ambos resultados estadísticamente significativos (tabla 5). Así mismo es importante recalcar que ninguno de nuestros pacientes tenía daño renal significativo ya que presentaban niveles de creatinina sérica y depuración de creatinina dentro de límites normales. No obstante, los hipercalciúricos tuvieron una menor depuración de creatinina comparado con los normocalciúricos (tabla 4) sugiriendo que estos pacientes pueden llegar a presentar algún grado de insuficiencia renal siendo necesario hacer un seguimiento longitudinal de su función renal con el fin de demostrar lo anterior.

En relación a la ingesta de AINES, por protocolo ningún paciente los había consumido en los 6 meses previos al estudio. Así mismo, una historia positiva de ingesta de AINES previo a este periodo la tenían 9 pacientes (40.2%) (7 HC y 2 NC; $p:0.4$ NS). El AINE más utilizado fue el piroxicam con excepción de un paciente que tenía historia de consumo previo de diclofenac.

Se sabe que los AINES tienen efectos deletéreos a nivel renal (42), con la posible excepción del sulindac (43), aunque esto es controversial (42). Por otra parte los AINES pueden ocasionar nefritis intersticial (44) en la que básicamente puede haber una proteinuria leve de tipo tubular y una disminución en la depuración de creatinina; este daño puede ser similar al reportado en pacientes con Síndrome de Sjögren (8). Debido a lo anterior no podemos excluir totalmente un efecto negativo del consumo previo de AINES sobre las depuraciones de creatininas de nuestros pacientes en las que hubo tendencia a ser menores en el grupo de hipercalciúricos que en el de normocalciúricos.

Sin embargo, es necesario tener en cuenta que el daño renal mediado por AINES depende de la cantidad y tiempo de consumo del AINES (44). Ninguno de nuestros pacientes consumió AINES en los

6 meses previos a la realización del estudio y la mayoría (60.8%) no tuvo ningún antecedente de ingesta de AINEs; así mismo, en aquellos que hubo historias, en ningún caso fue superior a 6 meses. Esto último unido al hecho de que los parámetros de función renal estaban en límites normales (tabla 4) descarta razonablemente un efecto significativo del consumo de AINEs en nuestros pacientes.

En relación al manejo de fosfatos, nuestros resultados son muy similares a los reportados previamente en la literatura. Así, encontramos que 6 de 23 pacientes (26%) tenían una disminución en la reabsorción tubular de fosfatos, el cual es un valor intermedio entre el 21.8% (7 de 32 pacientes) encontrado por Shardinjn y col (17) y el 35.3% (6 de 17 pacientes) reportado por Shiozawa y col (14).

Así mismo, al analizar el grupo de hipercalcémicos con los normocalcémicos; los primeros tenían una disminución estadísticamente significativa en el porcentaje de reabsorción tubular de fosfatos (tabla 5). Los pacientes con disminución en la reabsorción tubular de fosfatos se encontraban en el grupo de hipercalcémicos (5 pacientes) con excepción de uno que se encontraba en el grupo de normocalcémicos lo que sugiere que a pesar de que nuestros pacientes tienen mayores pérdidas urinarias de calcio hay una correlación entre las pérdidas urinarias de calcio y fósforo indicando que las alteraciones del metabolismo renal de calcio y fósforo se estarían produciendo concomitantemente como consecuencia del mismo daño intrarrenal (14).

Dependiendo del tipo de estudio, las alteraciones renales en especial la presencia de trastornos en la concentración y acidificación de la orina, han sido descritas en 6-32% de los pacientes con Sjögren (8). Nuestros resultados en relación a la frecuencia de acidosis tubular renal distal (13%), nefrocalcinosis (13%) e hipostenuria (17%) son compatibles con las frecuencias reportadas por otros autores de diversas nacionalidades, (8,9,10,14,15,16,17,18) (Fig2) indicando que probablemente la distribución de estas anomalías sea universal.

Por último y basados en la importante frecuencia de hipercalcemia, que fue el hallazgo más

frecuentemente encontrado y teniendo en cuenta que los pacientes con ATR distal primaria presentan osteomalacia secundaria a la fuga renal de calcio (29) decidimos investigar la presencia de estas alteraciones mediante estudios de densitometría ósea (DO). Es importante recalcar que no se cuenta con estudios previos en la literatura al respecto.

Nuestros resultados deben considerarse preliminares ya que hasta el momento se han realizado solo 12 estudios (6 en hipercalcémicos y 6 en normocalcémicos) (Fig 3A y Fig 3B). No encontramos diferencias significativas al comparar los resultados de pacientes con hipercalcemia con aquellos con normocalcemia, de hecho los valores encontrados tanto para grado de desmineralización comparado con controles de misma edad y sexo (Fig 3A) así como los de densidad mineral ósea (Fig 3B) se encuentran en límites normales en ambos grupos. Sin embargo, los resultados obtenidos sugieren una tendencia en los pacientes hipercalcémicos a tener una mayor desmineralización en ciertas áreas del cuerpo como en la pelvis. Por otra parte y un poco paradójicamente, también hubo una tendencia a tener un mayor contenido mineral óseo. Esto último se ha observado en pacientes con osteodistrofia renal, entidad en la que para compensar las grandes pérdidas urinarias de calcio hay una absorción intestinal aumentada del mismo que da como resultado un mayor contenido mineral óseo en las densitometrías de esos pacientes (28). Además del poco número de pacientes estudiados hasta el momento, una importante limitación del estudio actual sería el hecho de que no se han realizado biopsias de cresta ilíaca, las cuales se emplean rutinariamente para diferenciar la presencia de osteoporosis u osteomalacia en el estudio de enfermedades óseas metabólicas (45).

Lo anterior indica la necesidad de complementar el estudio de DO aumentando el tamaño de la muestra y realizando biopsias de cresta ilíaca así como ajustando los resultados obtenidos por variables como edad, sexo y condición postmenopáusica.

Como conclusión, observamos que la disfunción tubular renal subclínica es frecuente y fácilmente demostrable en la mayoría de pacientes con SSP. Así mismo, aquellos con inicio extraglandular de la

enfermedad, son un subgrupo de riesgo para presentar estas anomalías y deben constituirse en el centro de estudio de futuros trabajos.

CONCLUSIONES

- 1) A diferencia de estudios previos , la alteración renal más frecuentemente encontrada en nuestros pacientes es la hipercalcemia (60.8%).
- 2) Los pacientes con SSP tienen un manejo renal inadecuado de calcio y fósforo, lo cual es producto de un daño generalizado intrarrenal cuya etiología aún es desconocida.
- 3) El estudio metabólico con la prueba de provocación de calcio (Prueba de Pak) es útil para desenmascarar la presencia de hipercalcemia no detectada por estudios rutinarios.
- 4) Se debe investigar intencionadamente la presencia de alteraciones renales en pacientes con SSP que tengan un inicio extraglandular de la enfermedad, en especial la presencia de artralgias, artritis o fenómeno de Raynaud.
- 5) La prueba de Pak estaría indicada en los pacientes con un inicio extraglandular de la enfermedad, con el fin de detectar y hacer un seguimiento de la función renal de aquellos que resulten hipercalcémicos.
- 6) Nuestros hallazgos en relación a la frecuencia de acidosis tubular renal distal, nefrolitiasis y trastornos de la concentración de la orina son similares a los reportados previamente en la literatura mundial.
- 7) Nuestros resultados apoyan la participación de la hiperglobulinemia en la fisiopatogenia de las alteraciones a nivel renal.

8) Las alteraciones renales son básicamente subclínicas; por lo que los resultados de este trabajo apoyan la realización de un estudio longitudinal a largo plazo utilizando de preferencia pacientes con SSP de reciente diagnóstico y manifestaciones extraglandulares de la enfermedad con el fin de determinar la necesidad o no de tratamiento para la hipercalcemia.

9) Los estudios de densitometría ósea deben considerarse preliminares.

TABLA 1
CARACTERISTICAS CLINICAS

Número de pacientes	23
Sexo (F:M)	22:1
Edad (años)	47
Duración del SS(años)	4.5
Forma de inicio:	
Glandular	17 (73.9 %)
Extraglandular	5 (21.7 %)
Artralgias	21 (91.3 %)
Artritis	11 (47.8 %)
Raynaud	4 (17.3 %)
Compromiso esofágico	4 (17.3 %)
Compromiso pulmonar	0

TABLA 2
CARACTERISTICAS CLINICAS

	<u>Hipercalcúricos</u>	<u>Normocalcúricos</u>
Número de pacientes	14	9
Edad (años)	47.5±8.8	46.6±4.4
Duración del SS(años)	4.1±3.3	5±4.6
Forma de inicio:		
Glandular	8 (57 %)	9
Extraglandular	5 (36 %) **	0
Raynaud	3	1
Artritis	7	4
Artralgias	12	9

Fisher: p=0.043**

TABLA 3
CARACTERISTICAS SEROLOGICAS

	<u>Hipercalcúricos</u>	<u>Normocalciúricos</u>
F.Reumatoide (Título)	2897.7±1917	3897.0±7384
IgG	3428.6±1669	2588.1±772
IgM	483.6±333	487.1±202
IgA	352.4±201.8	295.4±163.2
V. Sérica	2.02±0.6	1.7±0.3

Valores normales

V. Sérica:1.6-1.9 Uds
 IgG:552.9-3680.1mg/dl
 IgM:86.2-286.6 mg/dl
 IgA:207.6-559.2 mg/dl

NEFROPATIA DE SINDROME SJÖGREN

CARACTERISTICAS SEROLOGICAS

FIG 1A

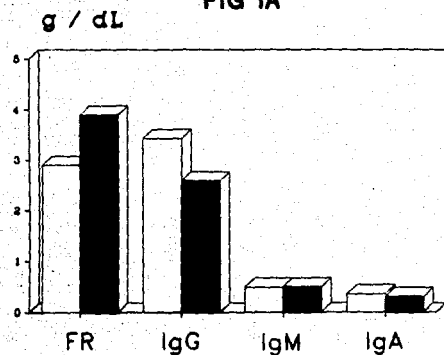
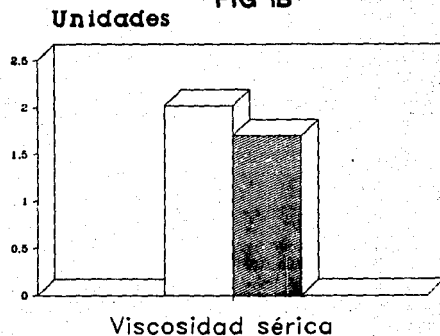


FIG 1B



Hipercalcémicos

Normocalcémicos

TABLA 4 FUNCION RENAL

	<u>Hipercalciúricos</u>	<u>Normocalciúr</u>
Creatinina (mg/dl)	0.68	0.7
DCr (ml/min)	81	90.5
Calciuria (mg/día)	310±156	63.8±45.8
Fosfaturia (mg/día)	569±288	436±213
Fósforo (mg/dl)	3.14±0.8	3.6±0.5
Potasio (mg/dl)	4.4±0.2	4.1±0.6
Calcio (mg/dl)	9.4	9.37
PTH (picomoles)	50	40

Valor Normal

Creatinina: 0.6-1.3

Calciuria: < 200

Calcio: 9-11 mg/dl

PTH: 29-89 pmoles

TABLA 5
METABOLISMO DE CALCIO Y FOSFORO

	<i>Hiper calciúricos</i>	<i>Normocalciúricos</i>
# de pacientes (%)	14 (60.8%)	9 (39.2%)
P Ca/creat	0.340 \pm 0.19	0.122 \pm 0.9 *
FECa	2.15 \pm 1.18	0.800 \pm 0.51 **
%RTP	83.0% \pm 6.27	91.20 \pm 2.8% ***

VN: Valor Normal

PCa/creat: Proporción calcio/creatinina. VN:<0.2

FECa: Fracción excretada de calcio. VN:<1

%RTP: Porcentaje reabsorción tubular de fosfatos. VN:<90%

* p<0.001

** p<0.0001

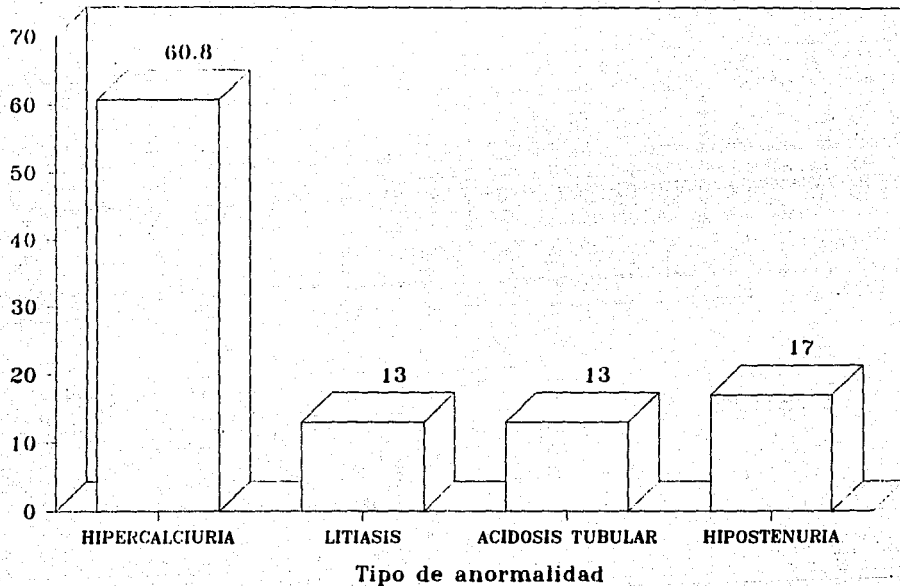
*** p<0.01

U-Mann Whitney

FIG 2

ALTERACIONES RENALES EN SINDROME DE SJÖGREN

Porcentaje de casos



DENSITOMETRIA OSEA

FIG 3A

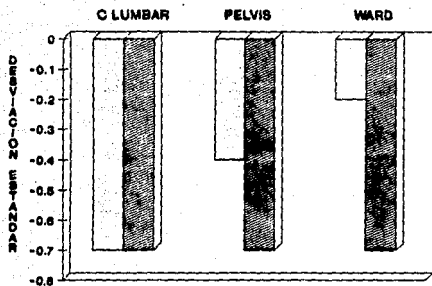
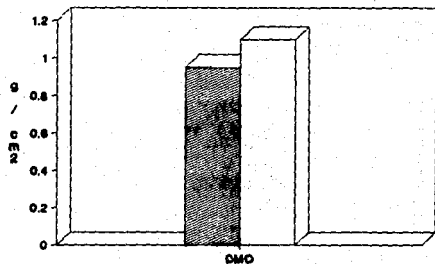


FIG 3B



 NORMOCALCIURICOS

 HIPERCALCIURICOS

REFERENCIAS

- 1) Daniels T.E, Talal N. Diagnosis and differential diagnosis of Sjögren's Syndrome. In Sjögren's Syndrome. **Clinical and Immunological Aspects. Pgs 193-9. Springer-Verlag-Heidelberg 1987.**
- 2) Alexander EL, Arnett FC, Provost TT et al. Sjögren's Syndrome: Association of Anti-Ro (SSA) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities and serologic hyperreactivity. **Ann Intern Med 1983; 98: 155-9.**
- 3) Moutsopoulos H. NIH Conference. Sjögren's Syndrome (Sicca Syndrome): Current Issues. **Ann Intern Med 1980; 92:212-26.**
- 4) Tu WH, Shearn MA, Lee JC et al. Interstitial nephritis in Sjögren's syndrome. **Ann Intern Med 1968; 69 : 1163-70.**
- 5) Shearn M, Tu W. Nephrogenic diabetes insipidus and other defects of renal tubular function in Sjögren's syndrome. **Am J Med 1965; 39: 312-8.**
- 6) Shearn M, Tu W. Latent renal tubular acidosis in Sjögren's Syndrome. **Ann Rheum Dis 1968;27: 27-32.**
- 7) Shioji R, Furuyama T, Onodera S. Sjögren's syndrome and renal tubular acidosis. **Am J Med 1970; 456-63.**
- 8) Kassar S, Talal N. Renal disease with Sjögren's syndrome. In Sjögren's syndrome. **Clinical and immunological aspects. Pgs 96-101. Springer-Verlag. Heidelberg 1987 .**
- 9) Saito H, Furuyama T, Shioji R et al. Polyacrylamide gel electrophoretic and immunological studies on urinary proteins in Sjögren's syndrome with special reference to tubular proteinuria. **Ann Intern Med 1967; 67: 110-7.**
- 10) Talal N. Sjögren's syndrome, lymphoproliferation and renal tubular acidosis. **Ann Intern Med 1971; 74: 633-4.**
- 11) Winer RL, Cohen AH, Sawhney AS et al. Sjögren's syndrome with immune-complex tubulointerstitial renal disease. **Clin Immunol Immunopathol 1977; 8: 494-503.**
- 12) Moutsopoulos H, Balow J, Cawley TJ et al. Immune complex glomerulonephritis in sicca syndrome. **Am J Med 1978; 64: 955-60.**

- 13) Talal N, Zisman E, Schur P. Renal tubular acidosis, glomerulonephritis and immunologic factors in Sjögren's syndrome. *Arthritis and Rheum* 1968; 11: 774-86.
- 14) Shiozawa S, Shiozawa K, Shimizu S. Clinical studies of renal disease in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 768-72.
- 15) Siamopoulos K, Mavridis A, Elisaf M et al. Kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1988, suppl, 61: 156-60.
- 16) Pokorny G, Sonkodi S, Ivanyi B et al. Renal involvement in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1989; 18: 231-4.
- 17) Viergever P, Swaak T. Renal tubular dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1991; 10: 23-7.
- 18) Kraus A, Palacios-Boix A, Nagore N et al. Nefropatía del Síndrome de Sjögren Primario. Resúmenes del XIII Congreso Mexicano de Reumatología. Guanajuato, Gto. 1985.
- 19) Jakez J. Síndrome de Sjögren Primario. Un análisis multivariado en 105 pacientes. Tesis para obtener Título de Especialista en Reumatología . 1991.
- 20) Bloch KJ, Buchanan W, Wohl MJ et al. Sjögren's syndrome. A clinical, pathological and serological study of 62 cases. *Medicine* 1965; 44: 187-231.
- 21) Alarcón-Segovia D, Ibañez G, Hernández-Ortiz J et al. Salivary gland involvement in diseases associated with Sjögren's syndrome. 1. Radionuclide and roentgenographic studies. *J Rheumatol* 1974; 1:159-62.
- 22) Alarcón-Segovia D, Gonzales-Jimenez Y, Garza LR et al. Radioisotopic evaluation of salivary gland dysfunction in Sjögren's syndrome. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1971; 112: 373-79.
- 23) Tarpley TM, Anderson LG, White CL. Minor salivary gland involvement in Sjögren's syndrome. *Oral Surg* 1974; 37: 64-74.
- 24) Singer JM, Plotz CM. The latex fixation test. I. Application to the serologic diagnosis of Rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1956; 21: 888-92.

- 25) Tan E, Relationship of nuclear staining patterns with precipitating antibodies in SLE. *J Lab Clin Med* 1967; 70: 800-4.
- 26) Alspaugh M, Tan E. Antibodies to cellular antigens in Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* 1975; 55: 1067-70.
- 27) Wrong O, Davis HE. The excretion of acid in renal disease. *Q J Med* 1959; 28: 259-314.
- 28) Heinz W. Measurements of bone mass and bone density. *Endocrinology and Metabolism Clin of North Am* 1989; 18: 995-1011.
- 29) Sebastian A, Morris RC. Renal tubular acidosis. *Strauss and Well's Diseases of Kidney*. 3rd ed. Little Brown and Co, Boston. 1979; 2: 1029-54.
- 30) Kahn M, Merrit A, Wohl M et al. Renal concentrating defect in Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1962; 56: 883-95.
- 31) Walker B, Alexander F, Tannenbaum J. Fanconi syndrome with renal tubular acidosis and light chain proteinuria. *Nephron* 1971; 8:103-7.
- 32) Mc Curdy D, Cornwell G, De Pratti V. Hyperglobulinemic renal tubular acidosis. Report of two cases. *Ann Intern Med* 1967; 67: 110-7.
- 33) Mason A, Golding P. Hyperglobulinemic renal tubular acidosis: A report of nine cases. *British Med J* 1970; 3: 143-6.
- 34) Tu W, Shearn MA. Systemic lupus erythematosus and latent tubular dysfunction. *Ann Intern Med* 1967; 67:100-8.
- 35) Golding PL, Smith M, Williams R. Multisystem involvement in chronic liver disease. Studies on the incidence and pathogenesis. *Am J Med* 1973; 55: 772-82.
- 36) Mason A, McIlmuray M, Golding PL et al. Fibrosing alveolitis associated with renal tubular acidosis. *British Med J* 1970; IV: 596-9.
- 37) Pasternack A, Linder E. renal tubular acidosis. An immunopathological study on four patients. *Clin Exp Immunol* 1970; 7: 115-23.

- 38) LoSpalluto J, Dorward B, Miller W et al. Cryoglobulinemia based on interaction between a gamma macroglobulin and 7s gammaglobulin. *Am J Med* 1962; 32:142-47.
- 39) Mason A, Golding PL. renal tubular acidosis and autoimmune thyroid disease. *Lancet* 1970; II: 1004-7.
- 40) Alarcón-Segovia D. (Editorial). Primary Sjögren's Syndrome. Six characters in search of an author. *J of Rheumatol* 1969; 16: 1177-9.
- 41) Pak C, Kaplan R, Bone J et al. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive, and renal hipercalciurias. *N Eng J Med* 1975; 292: 497-505.
- 42) Carmichael H, Shankei SW. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins and renal function. *Am J Med* 1985; 78:992-1000.
- 43) Rainsford K. Novel non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Bailliere's Clinical Rheumatology*. 1988;2 :485-511.
- 44) Favero A. Anti-inflammatory analgesics and drugs used in rheumatoid arthritis and gout. *Side effect of drugs* 1987; Annual 11 :p 82-106.
- 45) Chesnut C. Theoretical overview: Bone development, Peak bone mass, Bone Loss, and fracture risk. *Am J Med* 1991; suppl 5B : 2S-5S.