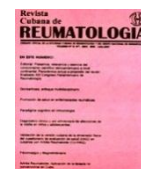


Revista Cubana de Reumatología



Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología

Volumen 19, Número 3; 2017 ISSN: 1817-5996

www.revreumatologia.sld.cu

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Manifestaciones extraglandulares renales del síndrome de Sjögren

Extraglandular renal manifestations of Sjögren's syndrome

John Eduardo Camino Benavides^I, Mario Humberto Vásquez Peralta^{II}, Félix Leopólido Fernández Quilligana^{III}, Carlos Adrián Peralta Álvarez^{VI}

^I Médico Residente de Cirugía. Hospital Oncológico Dr. Julio Enrique Paredes Solca Tungurahua. Ambato, Ecuador.

^{II} Médico Residente. Hospital Seguridad Social Iess Latacunga. Ambato, Ecuador.

^{III} Médico Residente de Oncología. Hospital Oncológico Dr. Julio Enrique Paredes Solca Tungurahua. Ambato, Ecuador.

^{IV} Médico Residente de Oncología. Hospital Oncológico Dr. Julio Enrique Paredes Solca Tungurahua. Ambato, Ecuador.

RESUMEN

El 30 % de los pacientes que padecen el Síndrome de Sjögren presentan manifestaciones extraglandulares, entre las cuales se incluyen las musculoesqueléticas, neurológicas, cutáneas, gastrointestinales y renales; estas últimas han sido, en menor medida foco de atención de los investigadores.

Objetivo: exponer las manifestaciones renales más comunes del Síndrome de Sjögren.

Desarrollo: en el período diciembre 2016-febrero 2017, se realizó una revisión documental de estudios, de los últimos 15 años, que incluyeran En el período enero- marzo 2017, se realizó una exhaustiva revisión documental de estudios, de los últimos 50 años, que incluyeran las siguientes palabras clave "síndrome de Sjögren", "manifestaciones renales", " manifestaciones extraglandulares". Los artículos incluyeron estudios de cohortes, reportes de caso, revisiones de artículos, estudios prospectivos y retrospectivos, y fueron ubicados en bases de datos especializadas tales como Medline, Scielo y Science Direct. Como resultado de la búsqueda se recabaron 58 artículos, de los cuales 20 se descartaron ya que no evidenciaban la validez de sus resultados, otros 10 fueron desechados ya que no reflejaban los criterios empleados para las interpretaciones y aseveraciones realizadas, finalmente fueron seleccionados 28 artículos.

Conclusiones: resulta especialmente importante profundizar en las manifestaciones renales, por su carácter mayormente insidioso y las complicaciones que resultan del deterioro progresivo de la función renal. De hecho, la nefropatía suele ser subclínica y se manifiesta como tubulopatías. La insuficiencia renal, especialmente de grado severo, se ha descrito de forma ocasional. Los casos que cursen con acidosis tubular pueden complicarse con litiasis o hipopotasemia crónica. Puede existir también hipopotasemia y, en casos extremos, originarse parálisis periódica hipocalémica, junto al riesgo aumentado de cálculos renales y de osteomalacia. Otras manifestaciones pueden serla diabetes insípida nefrogénica y las glomerulonefritis. Los estudios contemporáneos afines al tema apuntan a conformar un cuerpo de conocimientos de elevada utilidad para médicos generales y especialistas, quienes se verían beneficiados en sus labores diagnósticas y terapéuticas, con la comprensión de esta patología y sus manifestaciones, tanto glandulares como extraglandulares, para lograr el máximo beneficio en quienes las padecen, gracias a un diagnóstico oportuno y un tratamiento eficaz, a lo cual anhelamos que contribuya este trabajo.

Palabras clave: síndrome de Sjögren, manifestaciones extraglandulares, manifestaciones renales.

ABSTRACT

30 % of patients with Sjögren Syndrome have extraglandular manifestations, including musculoskeletal, neurological, cutaneous, gastrointestinal and renal manifestations; the latter have been, to a lesser extent, the researchers' focus of attention.

Objective: to expose the most common renal manifestations of Sjögren's Syndrome.

Development: during the period December 2016-February 2017, a documentary review of studies of the last 15 years was carried out. In the period January-March 2017, an exhaustive documentary review of studies of the last 50 years was carried out, which included the following keywords "Sjögren's syndrome", "renal manifestations", "extraglandular manifestations". Articles included cohort studies, case reports, article reviews, prospective and retrospective studies, and were located in specialized databases such as Medline, Scielo and Science Direct. As a result of the search, 58 articles were collected, of which 20 were removed as they did not show the validity of their results, 10 were discarded since they did not reflect the criteria used for the interpretations and assertions made. Finally, 28 articles were selected.

Conclusions: it is especially important to study renal manifestations, due to their highly insidious nature and the complications resulting from the progressive deterioration of renal function. In fact, nephropathy is usually subclinical and manifests as tubulopathies. Renal failure, especially severe one, has been occasionally described. Cases with tubular acidosis may be complicated by lithiasis or chronic hypokalemia. There may also be hypokalemia and, in extreme cases, hypokalemic periodic paralysis, along with an increased risk of kidney stones and osteomalacia. Other manifestations may be nephrogenic diabetes insipidus and glomerulonephritis. Contemporary studies related to the subject aim at forming a body of knowledge of great utility for general practitioners and specialists, who would benefit in their diagnostic and therapeutic work, with the understanding of this pathology and its manifestations, both glandular and extraglandular, to achieve the maximum benefit for those who suffer from them, thanks to a timely diagnosis and effective treatment; to which we hope this work will contribute.

Keywords: Sjögren's syndrome, extraglandular manifestations, renal manifestations.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Sjögren (SS) es una exocrinopatía autoinmune caracterizada por la infiltración por linfocitos T, con fenotipos CD4 y linfocitos B, de glándulas exocrinas y tejidos extraglandulares. Esta infiltración conduce generalmente a la afectación de las glándulas exocrinas causando sequedad mucocutánea oftálmica (queratoconjuntivitis seca, Xeroftalmía), sequedad oral (xerostomía), xerotráquea y sequedad vaginal. Se ha descrito que la enfermedad extraglandular puede afectar órganos como: pulmón, riñón, sistema osteomioarticular, y el sistema neurológico, cuando se afecta el sistema nervioso central suele que marca el pronóstico de la enfermedad.¹

Según su clasificación, el SS se divide Síndrome de Sjögren primario (SSp); caracterizado por la xeroftalmía, la xerostomía y otros rasgos clínicos y biológicos de la afección y Síndrome de Sjögren secundario (SSs); cuyas manifestaciones clínicas incluyen la xeroftalmía y/o la xerostomía, generalmente menos intensa que en el SSp, asociadas a una enfermedad o situación autoinmune bien identificada.²

Con base en esta clasificación, las manifestaciones clínicas del SS se dividen en manifestaciones glandulares y extraglandulares.³ Es de destacar que aunque el 30 % de los pacientes presentan manifestaciones extraglandulares, entre las cuales se incluyen las musculoesqueléticas, neurológicas,

cutáneas, gastrointestinales y renales; estas últimas han sido, en menor medida foco de atención de los investigadores.

Desde el punto de vista epidemiológico, la más común de las manifestaciones renales es la afectación túbulo-intersticial con alteración de la función tubular, aunque también se han objetivado glomerulonefritis e incluso algún ejemplo de Amiloidosis. La lesión histológica más frecuente encontrada en el riñón de los pacientes con SS es el infiltrado linfomonocitario intersticial (nefritis intersticial), situado en el intersticio del riñón y alrededor de los túbulos contorneados, principalmente distales, que puede causar alteraciones funcionales tubulares. Aunque la glomerulonefritis es poco frecuente; se han descrito glomerulonefritis mesangiales y membranoproliferativas. Ante la sospecha de estas entidades debe excluirse la posibilidad de LES o crioglobulinemia subyacentes.⁴

La afectación túbulo-intersticial se considera una epitelitis, suele ser subclínica y de buen pronóstico, mientras que la afectación glomerular puede surgir más tardíamente, de peor pronóstico y suele corresponder a la presencia de crioglobulinemia e hipocomplementemia.⁵ Por otro lado, la nefritis tubulointersticial crónica constituye la forma histopatológica más presente en el 54-80 % de los pacientes.⁶

La afección tubular puede cursar de manera sintomática (acidosis hiperclorémica, hipopotasemia y nefrocalcinosis),

aunque hasta un 30 % de las afecciones tubulares son silentes y deben detectarse tempranamente, a fin de prevenir la insuficiencia renal y la nefrocalcinosis. Con menor frecuencia se produce litiasis recurrente y/o debilidad muscular hipopotasémica.⁷

Se ha descrito un compromiso de tipo intersticial provocado por la participación de infiltrados linfocíticos además de atrofia tubular y fibrosis. Las consecuencias clínicas de ese daño consisten en hipostenuria, acidosis tubular renal distal (ATR Tipo I), la cual puede causar ocasionalmente una nefropatía perdedora de potasio y menos comúnmente acidosis tubular renal proximal (ATR Tipo II)(8). Además, se han descrito formas menos frecuentes de alteraciones a nivel renal, como la presencia de glomerulonefritis por complejos inmunes, la cual a menudo se asocia con crioglobulinemia mixta.⁹ Otras complicaciones reportadas, que resultan del deterioro progresivo de la función renal, incluyen la insuficiencia renal.¹⁰

Teniendo presente que este síndrome tiene una distribución universal, en particular entre los 40 y 60 años y una incidencia anual que se estima en 4 casos por cada 100.000 aumenta con la edad, entre 0.5-4 % de la población adulta y hasta 20 casos por 100.000 en población mayor de 65 años;⁵ se considera que el conocimiento y la difusión de los signos y síntomas de esta patología, asociados al aparato renal, facilitarían un diagnóstico más temprano que repercutiría de manera favorable en la morbilidad de los pacientes afectados, evitando complicaciones en ocasiones irreversibles, a causa de un manejo médico inadecuado. De ahí que el presente trabajo se trace como propósito exponer las manifestaciones renales más comunes del Síndrome de Sjögren.

DESARROLLO

Los inicios se remontan a la década del 60, en la cual se describe el presupuesto de que el riñón puede comprometerse en los pacientes con SS, fundamentalmente por lesión intersticial linfocitaria, atrofia tubular y fibrosis.¹¹⁻¹⁴ Aunque el síndrome nefrótico es raro en el SS el primer informe data de 1964.¹⁵ El compromiso glomerular debido a complejos inmunes fue reportado en 1978,¹⁶ y en 1999 en Finlandia se estudian 78 pacientes con SS primario que reafirman los hallazgos descritos en la década de 1960, tales como defectos en la capacidad de acidificación, acidosis tubular distal, proteinuria leve, sobre todo en los que tenían una mayor duración de la enfermedad.¹⁷

En el año 1976, Peña et al. hallan, en relación con el estudio inmunológico, un 73 % de factor reumatoide positivo, 56 % de hipergammaglobulinemia, 48 % de anticuerpos antinucleares y 17 % de células L. E. Al mismo tiempo describen anticuerpos contra diferentes tejidos: tiroides, riñón, bazo, testículos, hígado, glándula lagrimal y parótida.¹⁸

Se pudo constatar que hasta el año 1994 las alteraciones renales en síndrome de Sjögren son poco estudiadas. La mayoría de estudios previos se ejecutan en poblaciones con

un número escaso de pacientes, sin criterios bien definidos de selección y una población mixta, o sea, tanto Sjögren primario (SSp) como secundario (SSs). Según Caballero et al. hasta esa fecha solo existen tres estudios en enfermos con SSP,¹⁹⁻²¹ que confirman los descubrimientos previos en relación con la presencia de trastornos en los mecanismos de concentración y acidificación de la orina.²²

Se reconoce que los pacientes que presentan un inicio extraglandular de la enfermedad son los que más padecen alteraciones renales. Por otro lado, en la década de los noventa se establece una tendencia a presentar mayor viscosidad sérica en el grupo de alteraciones renales (en particular los hipercalcémicos). Aquellos pacientes con inicio extraglandular de la enfermedad, en especial los que presentan artralgias, artritis y fenómeno de Raynaud, constituyen el grupo de detección temprana de anomalías subclínicas en los cuales estaría indicado el estudio detallado de la función renal mediante la prueba de Pak.

Según los autores consultados, la hiperglobulinemia y la hiperviscosidad resultante podrían explicar la génesis de las alteraciones renales mediante mecanismos de sobrecarga de filtrado de proteínas que interfiera directamente con la función tubular o bien, que la alteración no se produzca a nivel tubular sino de la circulación peritubular gracias a los aumentos de la viscosidad sérica con un efecto deletéreo mediado por la hiperglobulinemia.²²

Los autores de un estudio publicado en el año 1997 declaran que la insuficiencia renal en el SS primario no es frecuente y puede estar en relación con una forma grave de nefropatía intersticial o más infrecuentemente con una glomerulonefritis. La lesión renal más presentada es un infiltrado intersticial mononuclear, de intensidad variable, con atrofia tubular y fibrosis; dependiente de esta nefropatía intersticial y guardando correlación con ella, puede observarse esclerosis glomerular.²³

Una revisión realizada en el año 2008 arroja que el porcentaje de manifestación de la nefritis intersticial en la población mundial es del 12 %, al igual que la acidosis tubular renal. El estudio aconseja que, si se presenta deterioro súbito de la función renal, debe tenerse cuidado al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y hierbas chinas. El desarrollo de glomerulonefritis (GMN) puede sugerir amiloidosis, enfermedad por depósito de complejos inmunes o LES. Se pueden presentar síntomas vesicales severos que se exacerban por el consumo exagerado de líquidos típico de estos pacientes.²⁴

Es importante conocer que en el año 2009 se analizan las biopsias de 24 pacientes con SSP que presentaban afectación renal. El 71 % fueron casos de nefritis túbulo-intersticial, la forma crónica. El análisis de Kaplan-Meier expuso una disminución de la supervivencia estadísticamente significativa para los pacientes con SSP y afectación renal en

comparación con aquellos que no la presentaban. La tasa general de supervivencia a los 5 años fue del 85 %.²⁵

Por otro lado, una serie española publicada, que incluye a 1.010 pacientes con SSp, resulta hasta el año 2010 la más amplia, y arroja que el porcentaje de las manifestaciones extraglandulares en el síndrome de Sjögren, específicamente las renales, es de un 5 % y de presentación silente. Se reporta que la infiltración linfocitaria puede afectar al glomérulo provocando glomerulonefritis membranosa. Sin embargo, con mayor frecuencia puede provocar nefritis intersticial, al afectar los túbulos, provocando acidosis tubular, con imposibilidad para acidificar la orina, no disminuyendo el pH urinario por debajo de 6 a pesar de la presencia de acidosis metabólica.²⁶

Por su parte, dos estudios fechados en 2010 postulan que la afectación renal incluye la nefritis intersticial caracterizada por acidosis tubular renal distal tipo I (síndrome de Fanconi) que se determina por la dificultad para acidificar la orina a pesar de existir una acidosis metabólica concomitante. Puede existir también hipopotasemia y, en casos extremos, originarse parálisis periódica hipocalémica, junto al riesgo aumentado de cálculos renales y de osteomalacia. Otras manifestaciones pueden ser la diabetes insípida nefrogénica y las glomerulonefritis (membranosa o membranoproliferativa), y es la glomerulonefritis mucho menos frecuente que en el lupus eritematoso sistémico.²⁷

Si bien una investigación del año 2012 manifiesta que la ATR se relaciona clínicamente con talla baja, retardo del desarrollo, anorexia, polidipsia, poliuria, raquitismo, litiasis y nefrocalcinosis,²⁸ otra que data del año 2014 concluye que dentro de las manifestaciones extraglandulares existe la afectación renal con prevalencia variable; desde un 4.2-67 %, debida en parte a disímiles definiciones de afectación renal, así como de criterios de diagnóstico utilizados, diseños de estudio y sesgo de selección.¹⁰

CONCLUSIONES

En particular, las manifestaciones renales del SS, han sido escasamente estudiadas, aunque su prevalencia alcanza hasta el 30 %. Resulta especialmente importante profundizar en las manifestaciones renales, por su carácter mayormente insidioso y las complicaciones que resultan del deterioro progresivo de la función renal. De hecho, la nefropatía suele ser subclínica y se manifiesta como tubulopatías. La insuficiencia renal, especialmente de grado severo, se ha descrito de forma ocasional. Los casos que cursen con acidosis tubular pueden complicarse con litiasis o hipopotasemia crónica. Puede existir también hipopotasemia y, en casos extremos, originarse parálisis periódica hipocalémica, junto al riesgo aumentado de cálculos renales y de osteomalacia. Otras manifestaciones pueden ser la diabetes insípida nefrogénica y las glomerulonefritis.

Los estudios contemporáneos afines al tema apuntan a conformar un cuerpo de conocimientos de elevada utilidad

para médicos generales y especialistas, quienes se verían beneficiados en sus labores diagnósticas y terapéuticas, con la comprensión de esta enfermedad y sus manifestaciones, tanto glandulares como extraglandulares, para lograr el máximo beneficio en quienes las padecen, gracias a un diagnóstico oportuno y un tratamiento eficaz, a lo cual anhelamos que contribuya este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hernández Cuellar IM, Reyes Pineda Y, Hernández Cuellar MV, López Mantecón AM, Gil Armenteros R, Prada Hernández D, Molinero Rodríguez C, et al. Síndrome de Sjögren y embarazo. Rev Cubana de Reumatol [Internet]. 2013 [citado 10 abril 2017];15(2). Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/210>
- Martínez Larrarte JP, Reyes Pineda Y. Síndrome de Sjögren. Rev cubana med [Internet]. 2010 [citado 10 abril 2017] ; 49(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000200006&lng=es.
- Asmussen K, Andersen V, Bendixen G. A new model for classification of disease manifestations in primary Sjögren's Syndrome: evaluation in a retrospective long. J Intern Med. 1996; 239-475.
- Milic V, Predrag O. Cerebellar ataxia in a patient with primary Sjögren's syndrome after treatment with chloroquine. Rheumatology International. 2008;28(12):125-9.
- Fernández Carballido C, Rosas J, Santos G, Jovaní V, Martín Domenech R, Ibero I, Román J, Ramos Casals M. Síndrome de Sjögren. Rev Sociedad Val Reuma. 2007;2(3):23-40.
- Esparza N, Suria S, García C, Ramírez A, Guerra R, Checa MD. Nefrocalcinosis y acidosis tubular renal distal en síndrome de Sjögren. Nefrología. 2013;33(6):849-67.
- Ramos M, García M, Gil V, Claver G. El síndrome de Sjögren. Jano. 2003;LXV(1.492):17-23.
- Chalem F. Síndrome de Sjögren. La experiencia colombiana. Acta Med Colomb. 1999;24(4):123-6.
- Caballero CV, Kraus A, Villar R, Abasta M y Alarcón D. Alteraciones renales del síndrome de

- Sjögren primario. Metabolismo anormal de calcio y fósforo. *Sal Uninort.* 1994;10(1):8-14.
10. San JA, Roa D, Torres FJ, Rodríguez D. Síndrome de Sjögren y deterioro progresivo de función renal. *Somane* [Internet]. 2014 [citado 10 abril 2017];1(1):1-9. Disponible en: <http://www.somane.org/modules/webstructure/files/caso13.pdf>
 11. Tu WH, Shearn MA, Lee JC, Hopper, J. Interstitial nephritis in Sjögren's Syndrome. *Ann Intern Med.* 1968;69:1163.
 12. Kahn M, Merritt AD, Wohl MD, Orloff J. Renal concentrating defect in Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med.* 1962;56:883.
 13. Shearn MA, Tu WH. Nephrogenic diabetes insipidus and other defects of renal tubular function in Sjögren's syndrome. *Am J Med.* 1965;39:312.
 14. Talal N, Zisman E, Schur PH. Renal tubular acidosis, glomerulonephritis and immunologic factor in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1968;11:774.
 15. Safar M, Bariety J, Lagrue G, Milliez P. Association d'un syndrome néphrotique et d'un syndrome de Geugerot-Sjögren. *Sem Hop Paris.* 1964;40:1423.
 16. Lawley T, Moutsopoulos HM, Chused TM, Katz S, Frank M. Circulating immune complexes in sicca syndrome. *Clin Res.* 1978;26:380.
 17. Anaya JM, Ramos M y García M. Síndrome de Sjögren. Medellín: Ed. Corporación para Investigaciones Biológicas; 2001.
 18. Peña M, Lizarazo H, Chalem F, Varela H, Gómez G, Jiménez V, Pérez JA. Síndrome de Sjögren en artritis reumatoidea. *Acta Med Colomb.* 1976;1(4):251-9.
 19. Siamopoulos, K., Mavridis, A., Elisaf, M. et al. Kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Scand J. Rheumatol.* 1986;61:156-60.
 20. Pokorny, G., Sonkodi, S., Ivanyi, B. Mohácsi G, Csáti S, Iványi T, Ormos J. Renal involvement in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J. Rheumatol.* 1989;18:231-4.
 21. Viergever, P., Swaak, T. Renal tubular dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 1991;10:23-7.
 22. Caballero CV, Kraus A, Villar R, Abasta M, Alarcón D. Alteraciones renales del síndrome de Sjögren primario. Metabolismo anormal de calcio y fósforo. *Sal Uninort.* 1994;10(1):8-14.
 23. Sirvent AE, Enríquez R, Cabezuelo JB, Reyes A. Insuficiencia renal severa en el síndrome de Sjögren primario. *Nefrología.* 1997;XVII(6):528-9.
 24. Díaz SC, Velásquez CJ, Pinto LF, Márquez JD. Síndrome de Sjögren: revisión clínica con énfasis en las manifestaciones dermatológicas. *Rev Colomb Reumatol.* 2008;15(1):35-48.
 25. Duffles GB, Zotin MC, Rocha E. Renal tubular dysfunction in patients with primary Sjögren syndrome. *Nephrol.* 2014;81(3):185-91.
 26. Rosas J, Senabre JM, Santos C. Manejo de las manifestaciones extraglandulares del síndrome de Sjögren primario. *Reumatol Clin.* 2010;6(S2):6-11.
 27. Diez C, Lema JM, Álvarez N, Atanes A, De Toro FJ, Antonio J, Galdo F. Aspectos actuales del síndrome de Sjögren: etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Semen Fund Esp Reumatol.* 2010;11(2):70-76.
 28. Muñoz Arizpe R, Escobar L, Medeiros M. Sobre-diagnóstico de acidosis tubular renal en México. *Rev Invest Clín.* 2012;64(4):399-401.

Los autores refieren no tener conflicto de intereses.

Recibido: 11 de julio de 2017

Aprobado: 23 de agosto de 2017

Autor para la correspondencia: *Dr. John Eduardo Camino Benavides*. E-mail: johnecb@hotmail.com
Hospital Oncológico Dr. Julio Enrique Paredes Solca Tungurahua. Ambato, Ecuador.