

*Prikaz slučaja /
Case report*

HIPOKALIJEVIJSKA PARALIZA U
SJÖGRENOM SINDROMU KAO
POSLEDICA TUBULOINTERSTICIJSKOG
NEFRITISA

HYPOKALEMIC PARALYSIS IN SJÖGREN'S
SYNDROME SECONDARY TO
TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS

Correspondence to:

Dr Sonja Golubović

Klinički centar Vojvodine, Klinika za
nefrologiju i kliničku imunologiju,
Hajduk Veljkova 1
21000 Novi Sad, Srbija
E mail: sonjagolubovic@gmail.com
Tel: +381644090506

Sonja Golubović¹, Tatjana Ilić^{1, 2}, Biljana Milić^{1, 2},
Dejan Čelić^{1, 2}, Igor Mitić^{1, 2}

¹ Klinički centar Vojvodine, Klinika za nefrologiju i kliničku
imunologiju, Hajduk Veljkova 1 21000 Novi Sad, Srbija

² Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Hajduk Veljkova 1,
21000 Novi Sad, Srbija

Ključne reči

hipokalijemijska paraliza, intersticijski
nefritis, renalna tubularna acidoza,
Sjögrenov sindrom

Key words

Hypokalemic paralysis, interstitial nephri-
tis, renal tubular acidosis, Sjögren's syn-
drome

Sažetak

Uvod: Sjögrenov sindrom je hronična sistemska bolest vezivnog tkiva koja zahvata razne organe, a primarno egzokrine žlezde. Predstavićemo slučaj bolesnice sa hipokalemijskom kvadriparezom nastalom kao posledica tubulointersticijskog nefritisa i renalne tubularne acidoze a kao jedna od manifestacija Sjögrenovog sindroma. **Prikaz slučaja:** Žena starosti 41 godinu primljena u Urgentni centar zbog prisustva tegoba u vidu slabosti, bolova u mišićima i otežanom pokretljivošću sva četiri ekstremiteta. Dijagnoza primarnog Sjögrenovog sindroma je postavljena 11 godina ranije. Inicijalne laboratorijske analize pokazale su izraženu hipokalijemiju sa metaboličkom acidozom, ubranu sedimentaciju, hiperhloremiju i hipernatrijemiju. Imunoserološki testovi su potvrdili prisustvo tačkastih antinuklearnih antitela uz prisustvo anti-SSA i anti-SSB antitela. Nalaz imunofluorescentne mikroskopije biopata bubrega ukazao je na gusto infiltrisan hipercelularni intersticijski segment bez prisustva imunofluorescentnih depozita unutar glomerula. Analiza svetlosne mikroskopije se uklapala u kliničku sliku tubulointersticijskog nefritisa. **Zaključak:** Jedan od prezentujućih znakova autoimunog oboljenja može biti nespecifičan što je prikazano u ovom slučaju gde hipokalijemijska paraliza i renalni kalkulusi mogu biti pokazatelji prisustva distalne renalne tubularne acidoze.

UVOD

Sjögrenov sindrom je hronična sistemska bolest vezivnog tkiva koja može zahvatiti niz visceralnih organa a primarno pogađa egzokrine žlezde. Osnovna histološka karakteristika je postojanje limfocitnih infiltrata u aficiranim tkivima i organima⁽¹⁾. Može se javiti izolovano ili udružen s drugim autoimunim reumatskim bolestima. Najčešće kliničke manifestacije kod bolesnika su suvoća usta, suvoća očiju kao i uvećanje suznih ili pljuvačnih žlezda. Najčešće ekstra glandularne manifestacije Sjögrenovog sindroma su artralgija, Reinoov fenomen, limfadenopatija, plućne manifestacije, vaskulitis oboljenja bubrega^(1,2). U slučaju zahvatanja bubrega, u najvećem broju slučajeva radi se o tubulointersticijskom nefritisu i posledičnoj renalnoj tubulskoj acidozi⁽³⁾.

Distalna renalna tubularna acidoza se karakteriše defektom izlučivanja vodonikovih jona ili smanjenom reapsorpcijom bikarbonantnih jona. RTA se ispoljava u 4,3 do 9% pacijenata sa primarnim Sjögrenovim sindromom i češće se manifestuje kod sredovečnih žena⁽⁴⁾. Stanje se u oko 25% slučajeva manifestuje hroničnom metaboličkom acidozom uz normalan anjonski zjap. Obično postoji hiperhloremija a mogući su i drugi elektrolitni poremećaji. Iako je hipokalijemija česta posledica renalne tubularne acidoze, teško simptomatsko sniženje serumske koncentracije kalijuma retko nalazimo kod bolesnika⁽⁵⁾.

U ovom prikazu biće predstavljen slučaj bolesnice sa hipokalijemijskom kvadriparezom kao posledicom tubulointersticijskog nefritisa i renalne tubularne acidoze u sklopu Sjögrenovog sindroma. Sve procedure su sprovedene u skladu sa etičkim standardima.

PRIKAZ SLUČAJA:

Žena, starosti 41 godina, primljena u Urgentni centar KCV sa tegobama u vidu slabosti, malaksalosti, bolova u mišićima, nemogućnosti hoda i pokretanja glave i ekstremiteta. Podaci iz istorije bolesti pokazuju da se radi o bolesnici koja je prvi put ispoljila tegobe u vidu otoka pljuvačnih žlezda, suvoće očiju i usta. Jedanaest godina ranije kada je i postavljena dijagnoza primarnog Sjögrenovog sindroma i od tada je na terapiji kortikosteroidima i antimalarikom. U dotadašnjoj terapiji nisu primenjivani diuretici. Dan pred prijem bolesnica navodi da je počela da oseća parestezije i bolove u mišićima ekstremiteta kao i da nije mogla da

kontrolise pokrete pri čemu je u daljem toku došlo do progresivnog pogoršanja ovih simptoma. Negirala je prisustvo drugih tegoba.

Pri prijemu u objektivnom nalazu bolesnica je bila svesna, orijentisana, afebrilna, puls 85/min, TA 115/70 mmHg. Nađena je flacidna paraliza ruku i nogu s oslabljenim tetivnim refleksima i nemogućnošću kontrole pomicanja udova. Vratna muskulatura je takođe bila slaba, glava i svi ekstremiteti su mlitavo padali. Ostali nalaz je bio uredan. Koža i vidljive sluznice su bile uobičajene prebojenosti i prokrvljenosti. Kardiopulmonalno kompenzovana; bez prisustva gastrointestinalnih tegoba.

Tabela1. Laboratrijske vrednosti

		Vrednosti na prijemu	Vrednosti na otpustu	Referentne vrednosti
CPK		389	545	
TSH		2,77	2,77	
T3		1,7	1,7	1.21 - 2.29 nmol/L
T4		84	84	
Troponin I		<0,5	-	< 0.01 µg/L
CK-MB		16,08	-	
CRP		2,3	7,9	
GAK	SatO2	74%	92	
	pO2	49	66	
	pCO2	31	35	
	pH	7,20	7,35	7.37 - 7.45
	HCO3	12,9	20,4	
	BE	-14,7	-5,6	
Urin	Izgled	Zamućen	Zamućen	
	Boja	Žut	Bledo žut	
	Rel. gustina	1025	1020	
	pH	6	6	
	Proteini	2	2	
	Aceton	6	0	
	Sediment	Dosta eritrocita, leukociti 15-20, dosta bakterija	Dosta eritrocita, leukociti 2-3 malo bakterija	
SE		20	6	
ŠUK		5,2	3,95	3.89 – 6.10 mmol/l
Urea		4,9	5,72	2.5 - 8.3 mmol/L
Kreatinin		108	76	53 - 106 µmol/L
Acidum uricum		79	-	ž: 150 - 400 µmol/L
Bilirubini		Ukupni 8, direktni 1,9	-	ukupni: 2 - 21 µmol/L dir: < 5 µmol/L
ALP		62	-	10 - 35 U/L
AST		98	15,4	10 - 35 U/L
ALT		22	13,6	
GGT		10	10,4	
K		2,4	4,4	3.5 - 5.1 mmol/L
Na		149	141	135 - 145 mmol/L
Cl		127	129	98 - 106 mmol/L
Ca		1,42	1,26	1.18 - 1.29 mmol/L
EF serumskih proteina	Ukupni proteini	66	62	
		Albumini	34,5	-
		A1 glob.	3,2	-
		A2 glob.	7,2	-
		B glob.	5,2	-
		Γ glob.	11,9	-
		Index A/G	1,25	-

Pri prijemu urađena dijagnostička ispitivanja čiji je nalaz ukazao na ekstremnu hipokalijemiju uz metaboličku acidozu. Nađene su i povišene vrednosti sedimentacije eritrocita, izrazita hipokalijemija sa hiperhloremijom i hipernatrijemijom, proteinurija semikvantitativno 2-3, ketonurija, uz prisustvo eritrocita, leukocita i bakterija u sedimentu urina. Imunološki testovi su detektovali prisustvo ANA tačkakstog tipa, intenzivne imunofluorescencije. Daljom tipizacijom ANA u odnosu na ekstrabilne nuklearne antigene detektovana su u visokom titru anti SSA i anti SSB antitela. Takođe su nađene i povišene vrednosti mišićnih enzima. Vrednosti hormona štitne žlezde bili su u opsegu referentnih vrednosti. Na EKG-u uočen je aplatiran T talas u V4 i V5, kao i inkompletni blok desne grane. Parametri bubrežne funkcije uključujući serumski kreatinin i ureu, bili su u granicama referentnih vrednosti. Na ultrazvuku bubrega na desnom bubregu viđeno u čašici za gornji pol i interpolarno dva mikrolita maksimalne veličine do 4 i 5 mm bez hidronefroze. U levom bubregu nađena početna hidronefroza sa kalcifikacijom u donjem polu veličine do 4mm.

Započeta je supstituciona terapija hipokalijemije preparatima kalijuma i korekcija acidobaznog statusa parenteralnom primenom natrijumbikarbonata uz primenu tiazidnog diuretika pri čemu je došlo do poboljšanja subjektivnog stanja bolesnice, oporavka grube motorne snage, a kontrolni laboratorijski nalazi ukazuju na smanjenje vrednosti mišićnih enzima i normalizaciju serumskog kalijuma i acidobaznog statusa. U daljem toku lečenja urađena je perkutana biopsija bubrega. Nalaz imunofluorescencije ukazuje na gusto infiltrisani hipercelularni intersticijski segment bez prisustva imunofluorescentnih depozita unutar glomerulusa, a i nalaz svetlosnomikroskopske analize biopata se uklapa u kliničku sliku tubulointersticijskog nefritisa u sklopu osnovne bolesti. Na osnovu svih dobijenih nalaza, doneta je odluka o započinjanju terapije pulsним dozama kortikosteroida uz ciklofosfamid ordiniran intravenski u mesečnim intervalima u dozi od $1\text{g}/\text{m}^2$ telesne površine. Tokom hospitalizacije ordiniran je prvi puls ciklofosfamida. Nastavljeno je sa primenom preparata kalijuma i natrijum bikarbonata per os, uz postepeno smanjivanje doze kortikosteroida. Bolesnica se nadalje ambulantno kontroliše pri čemu se konstatuje stabilna remisija osnovne bolesti.

DISKUSIJA

Prema ACR/EULAR (6) klasifikacioni kriterijumi za SS bazirani su na pozitivnim rezultatima testova čiji je ukupni skor ≥ 4 .

Bolesnica je imala dijagnostikovan SS jedanaest godina ranije. Na prijemu, nalaz metaboličke acidoze povezan s hipokalijemijom, postavlja sumnju na distalnu renalnu tubularnu acidozu. Hipokalijemija je, takođe, povezana s metaboličkom acidozom u proksimalnoj renalnoj tubularnoj acidozi, koja je obeležena povišenim izlučivanjem bikarbonata putem mokraće, ali je kod bolesnice frakcija ekskrecije bikarbonata bila niska, što je upućivalo na distalnu renalnu tubularnu acidozu. Frakcija ekskrecije bikarbonata u proksimalnoj renalnoj tubularnoj acidozi je $>15\text{-}20\%$.

Patogeneza bubrežnih poremećaja u Sjögrenovom sindromu ostaje neobjašnjena, iako se sumnja da je poremećaj izlučivanja u distalnim tubulima uzrokovan imunološkim

mehanizmom. Bubrežni poremećaji u SS obzirom da se najčešće radi o TIN uključuju smanjenu sposobnost koncentracije urina kod oko polovine bolesnika, distalnu renalnu tubularnu acidozu u oko 15% bolesnika, nefrokalcinozu i ređe glomerularne bolesti (7). Procenjuje se da se bubrežni poremećaji javljaju u oko 30-40% bolesnika sa Sjögrenovim sindromom (8). Kod naše bolesnice dijagnostikovan je tubulointersticijski nefritis. Hipokalijemija je čest propratni nalaz uz renalnu tubularnu acidozu, ali teška simptomatska hipokalijemija je izuzetno retka. Najčešća, primarna hipokalijemijska periodična paraliza u razvijenom svetu je primarna ili nasledna. Pri proksimalnoj renalnoj tubularnoj acidozi, za razliku od distalne, mnogo se ređe javlja hipokalijemijska periodična paraliza i mišićna slabost je puno blaža.

Histološke lezije bubrega kod bolesnika sa Sjögrenovim sindromom i renalnom tubularnom acidozom obeležava izraženo nakupljanje limfocita i plazma ćelija u intersticijumu sa sekundarnom invazijom tubularne membrane i epitela. Pretpostavlja se da taj proces narušava ćelijsku arhitekturu i dovodi do oštećenog izlučivanja vodonikovih jona. Histološke lezije bubrega u bolesnika sa Sjögrenovim sindromom nisu specifične jer se slične lezije mogu naći i u drugim patološkim stanjima (na primer intersticijski nefritis uzrokovan lekovima, druge imunološke bolesti bubrega). Peritubularne infiltracije verovatno su analogne periduktalnim infiltracijama limfocita koje nalazimo u egzokrinim žlezdama.

Hipokalijemija je veoma značajna u diferencijalnoj dijagnozi jer može da uputi na razmatranje mogućnosti o postojanju primarne neuromuskularne bolesti. U nekim slučajevima postojanje hipokalijemijske paralize i renalnih kalcifikacija može ukazati na prisustvo distalne RTA i biti prvi znak ispoljavanja osnovne autoimune bolesti, posebno Sjögrenovog sindroma (9).

Primena imunomodulatorne terapije u lečenju RTA kod SS obično nije indikovana (10) dok je primena kortikosteroidne terapije indikovana kod bolesnika koji ne daju pozitivan odgovor na supstitucionu terapiju i kod bolesnika sa hipokalijemijskom periodičnom paralizom (11).

U komparativnoj studiji A. Garza-Alpirez i saradnika (12), 52 bolesnika su primili supstitucionu terapiju. Od ukupnog broja 25% bolesnika primalo je kortikosteroide. Nakon primene terapije klinički stabilan ishod bio je u 61% slučajeva. Primena dodatne imunosupresivne terapije u smislu ordiniranja ciklofosfamida indikovana je kod bolesnika sa glomerulonefritsom, nekrotizirajućim vaskulitisom, i oboljenja centralnog nervnog sistema u sklopu osnovne bolesti (1, 13).

ZAKLJUČAK

Prisustvo hipokalijemije i posledične simptomatologije poput kvadripareze neophodno je detaljno analizirati i tražiti mogući uzrok. Jedan od znakova ispoljavanja osnovne autoimune bolesti može biti nespecifična manifestacija poput hipokalijemijske paralize i renalnih kalcifikacija što može da ukaze na prisustvo distalne RTA.

Abstract

Introduction: Sjögren's syndrome is a chronic systemic connective tissue disease which can affect multiple visceral organs, primarily affecting exocrine glands. We present a case of a patient with hypokalemic quadriparesis due to tubulointerstitial nephritis and renal tubular acidosis, as a manifestation of Sjögren's syndrome. **Case Outline:** A 41-year-old woman was admitted to the emergency room due to weakness, muscle pain, difficulties walking and moving all four limbs. She was diagnosed with primary Sjögren's syndrome 11 years earlier. Laboratory results showed extreme hypokalemia with metabolic acidosis, increased erythrocyte sedimentation rate, hyperchloremia and hypernatremia. Immunoserologic tests confirmed the presence of speckled ANA with the presence of anti SSA and anti SSB antibodies. Immunofluorescent microscopy of the renal biopsy sample revealed a densely infiltrated hypercellular interstitial segment without presence of immunofluorescent deposits within the glomerulus. The finding of light microscopic analysis fits into the clinical picture of tubulointerstitial nephritis. **Conclusion:** One of presenting signs of an autoimmune disease can be unspecific, such as hypokalemic paralysis and renal calculi which could further indicate the presence of distal renal tubular acidosis.

LITERATURA

1. Fox RI. Sjögren's syndrome. A detailed review. *Lancet* 2005;366:321-31. doi:10.1016/S0140-673666990-5
2. Mugundhan K, Mayan Vasif MC, Nidhin PD, Prakash G, Balamurugan N, Sivakumar KG, et al. Hypokalemic paralysis in Sjogren's syndrome secondary to renal tubular acidosis. *J Assoc Phys India* 2016;64:72. PMID: 27731561
3. Evans R, Zdebek A, Ciurtin C, Walsh SB. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* . 2015;54:1541-8. doi: 10.1093/rheumatology/kev223.
4. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, et al. Corrigendum: Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology* . 2017;56:1245. doi: 10.1093/rheumatology/kex157. .
5. Asplin JR, Coe FL. Tubular disorders. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, eds. *Harrison's Principle of Internal Medicine*. 16th ed. U.S.A. The McGraw-Hill Companies, Inc; 2005;1698-9.
6. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheum* 2017;69:35-45.
7. Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, Mombelloni S, Baronio M, Cavazzana I, et al. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2328-36. PMID:11733624
8. Pertovaara M, Korpela M, Kouri T, Pasternack A. The occurrence of renal involvement in primary Sjogren's syndrome: A study of 78 patients. *Rheumatol* 1999;38:1113-20. PMID:10556265
9. Hassen BG, Salah S, Imen BC, Jhen O. Sjögren's syndrome presenting with hypokalemic paralysis. *Case Rep Int* 2015;4:26-29. doi:10.5348/crint
10. Goroshi M, Khare S, Jamale T, Shah NS. Primary Sjögren's syndrome presenting as hypocalcemic paralysis: A case series. *J Postgrad Med* 2017;63:128-31. doi: 10.4103/0022-3859.194224
11. Soy M, Pamuk ÖN, Gerenli M, Çelik Y. A primary Sjögren's syndrome patient with distal renal tubular acidosis, who presented with symptoms of hypokalemic periodic paralysis : Report of a case study and review of the literature. *Rheumatol Int* 2005;26:86-9. PMID:15690142
12. Garza-Alpirez A, Arana-Guajardo AC, Esquivel-Valerio JA, Villarreal-Alarcón MA, Galarza-Delgado DA: Hypokalemic Paralysis due to Primary Sjögren Syndrome: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Rheumatol*. 2017;7509238. doi: 10.1155/2017/7509238.
13. Vitali C, Palombi G, Cataleta P. Treating Sjögren's syndrome: Insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2010;2:155-66. doi: 10.1177/1759720X10363246.