

Odjel za nefrologiju ♦ Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti KB "Dubrava" ♦ Av. G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

PRIMARNI SJÖGREN'OV SINDROM I HIPOKALIJEVIJSKA PARALIZA - PRIKAZ BOLESNICE

PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME AND HYPOKALAEMIC PARALYSIS - CASE REPORT

Krešimir Galešić ♦ Jadranka Morović-Vergles ♦ Domagoj Vergles ♦ Ivana Račić ♦ Ivica Horvatić

Sažetak

U radu je prikazana 31-godišnja bolesnica s hipokalijemijom i kvadriparezom. Dijagnosticirana je distalna renalna tubularna acidoza u sklopu primarnog Sjögrenovog sindroma. Rijetko je hipokalijemijom i paralizom početna manifestacija primarnog Sjögrenovog sindroma.

U naše bolesnice prethodila je simptomima kserostomije i kseroftalmije.

Na dijagnozu primarnog Sjögrenovog sindroma treba pomicati u mlađih žena sa simptomima progresivne slabosti, hipokalijemije i metaboličke acidoze.

Ključne riječi

Sjögrenov sindrom, hipokalijemijom i paraliza, metabolička acidoza

Summary

We report a case of hypokalaemic quadriparesis in 31-year old woman in whom the discovery of distal renal tubular acidosis led to the diagnosis of primary Sjögren's syndrome. Hypokalaemic paralysis as initial manifestation of primary Sjögren's syndrome is rare, but when

it occurs it may precede symptoms of xerostomia and xerophthalmia.

The diagnosis of primary Sjögren's syndrome should be considered in young women who present with progressive weakness, hypokalaemia and metabolic acidosis.

Key word

Sjögren's syndrome, hypokalaemic paralysis, metabolic acidosis

Uvod

Sjögrenov sindrom (SS) kronična je upalna bolest koja se očituje suhoćom ustiju (kserostomija) i suhoćom očiju (kseroftalmija) a često je povezana s artralgijskim i upalnim bolestima vezivnog tkiva (1). SS se javlja izolirano (primarni SS) ili udružen s drugim autoimunim reumatskim bolestima (sekundarni SS). Dijagnostički pristup SS-u je složen jer uključuje dva različita cilja: procjenu očne i salivane komponente te razlučivanje primarnog od sekundarnog oblika sindroma. Nema specifičnog simptoma, znaka ili laboratorijskog testa kojim bi dijagnosticirali ijednu dobro definiranu upalnu bolest vezivnog tkiva, već se dijagnoza većine upalnih reumatskih bolesti osniva na kliničkoj slici bolesnika i laboratorijskim nalazima. Za sigurnu dijagnozu primarnog ili se-

kundarnog SS primjenjuju se međunarodni klasifikacijski kriteriji za SS (1). Bubrežni poremećaji u SS uključuju smanjenu sposobnost koncentracije urina u oko polovice bolesnika, distalnu renalnu tubularnu acidozu u oko 15% bolesnika, nefrokalcinozu i rjeđe intersticijski nefritis te glomerularne bolesti (2-4). Iako je hipokalijemija česta posljedica renalne tubularne acidoze, teško simptomatsko sniženje serumske koncentracije kalija rijetko nalazimo u bolesnika.

U radu smo opisali bolesnicu sa SS-om u koje je prvo očitovanje bolesti bila paraliza uslijed hipokalijemije nastale zbog distalne renalne tubularne acidoze. Hipokalijemijom i paralizom, kao prva manifestacija SS izuzetno je rijetka i samo je nekoliko slučajeva opisano u literaturi (5-8).

prof. dr. sc. Krešimir Galešić

Klinička bolnica Dubrava ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb ♦ e-mail: kresog@zagreb.kbd.hr

Prikaz bolesnice

U našu Kliniku, preko hitne službe, primljena je 31-godišnja bolesnica zbog simptoma progresivne mišićne slabosti te bolova u mišićima ruku i nogu koji su trajali dva dana.

U kliničkom pregledu nađena je flacidna paraliza ruku i nogu s oslabljenim tetivnim refleksima te nemogućnost pomicanja udova. Periferni osjet nije bio poremećen i nisu nađeni poremećaji na kranijalnim živcima. Krvni tlak bio je 110/70 mmHg, srčana frekvencija 77/min., aksilarna temperatura 36,5°C, a frekvencija disanja 26/min. Ostali nalaz u kliničkom pregledu bio je uredan. Nalazi laboratorijskih pretraga po prijemu prikazani su u tablici 1. Radna je dijagnoza bila hipokalijemijska peri-

Tablica 1. Laboratorijski nalazi u bolesnice
Table 1. Laboratory findings of the patient

Arterijski pH	7,21
Arterijski pCO ₂ (mmol/l)	3,7
Serumski HCO ₃ (mmol/l)	14
Serumski K (mmol/l)	2,10
Serumski Na (mmol/l)	135
Serumski Cl (mmol/l)	110
Serumski anionski zjap (mmol/l)	11
Serumski kreatinin (μmol/l)	77
Serumska osmolalnost (mOsmol/l)	289
Serumski ukupni proteini (g/l)	83
Na u mokraći (mmol/l)	165
K u mokraći (mmol/l)	54
Cl u mokraći (mmol/l)	162
Mokraćni anionski zjap (mmol/l)	57
Mokraćni pH	8,0
Osmolalnost mokraće (mOsmol/l)	261

odična paraliza s acidozom bez povišenog anionskog zjapa. Prisutna je bila teška hipokalijemija s povišenim pH mokraće. Anionski zjap urina bio je pozitivan (54 mmol/l) unatoč povišenoj koncentraciji klorida u mokraći. Liječenje smo započeli s intravenskom primjenom kalija i bikarbonata. To liječenje je ispravilo hipokalijemiju i metaboličku acidozu te dovelo do oporavka motoričke funkcije, ali nije promijenilo alkalni pH mokraće. Nalaz povišenog pH mokraće unatoč hiperkloremičnoj acidozi sukladan je s distalnom renalnom tubularnom acidozom (RTA). Za potvrdu te dijagnoze napravili smo dva dodatna testa: test opterećenja amonij-kloridom (tablica 2) i određivanje frakcije ekskrecije bikarbonata (tablica 3). Primjena amonij-klorida (0,1g/kg) uzrokovala je metaboličku acidozu, ali nije povećala izlučivanje NH₄⁺ i titrabilnih kiselina te nije snizila pH mokraće ispod 7,0, kao što je prikazano u tablici 2. Rezultati frakcije ekskrecije bikarbonata (1,6%) ukazivali su na distalnu renalnu tubularnu acidozu.

Nalaz neobjašnjene renalne tubularne acidoze i povišene koncentracije ukupnih serumskih bjelančevina

upućivao je i na moguć SS. Stoga je bolesnica ponovno detaljno upitana o simptomima. Tako smo dobili anamnestički podatak o osjećaju "pijeska i žarenja" u očima te "nedostatku" slina u ustima.

Schirmerov test bio je pozitivan (<5mm tijekom 5 minuta). Patohistološkim nalazom biopata žlijezde slinovnice u usnoj šupljini utvrđeno je obilno nakupljanje limfocita oko intralobularnih kanala, što je tipičan histološki nalaz za Sjögrenov sindrom. Od imunoloških parametara reumatoidni faktor bio je pozitivan, 250 IU/ml (normalne vrijednosti 0-40 IU/ml), antinuklearna protutijela bila su pozitivna kao i pozitivna protutijela na SS-A (Ro)>160 U/ml (normalne vrijednosti 10-15 U/ml).

Tablica 2. Test opterećenja amonij-kloridom
Table 2. Ammonium chloride load test

	Pretest	Postest
Arterijski pH	7,39	7,32
HCO ₃ (mmol/l)	19,8	16
Mokraćni pH	7,0	7,0

Amonij-klorid (0,1g/kg) dat je peroralno, a uzorak mokraće je uzet svaki sat nakon primjene amonij-klorida, a arterijska krv 0, 4 i 8 sati nakon primjene amonij-klorida. Podaci su prije i 4 sata nakon primjene amonij-klorida.

Tablica 3. Testovi distalne renalne tubularne funkcije
Table 3. Distal renal tubular function tests

Serumski HCO ₃	14	mmol/l
Mokraćni HCO ₃	38,90	mmol/l
Serumski kreatinin	0,077	mmol/l
Mokraćni kreatinin	13,5	mmol/l
Volumen mokraće	3,7	l/dan
Fe HCO ₃	1,6	%

$$\text{FeHCO}_3 (\%) = \frac{\text{mokraćni HCO}_3 \times \text{serumski kreatinin} \times 100}{\text{serumski HCO}_3 \times \text{mokraćni kreatinin}}$$

FeHCO₃ (%) manji od 5% se smatra dijagnostičkim za distalnu tubularnu acidozu.

Nisu nađena protutijela na DNA i SS-B. HLA tipizacija bila je sljedeća: HLA-A 1,2, HLA-B 8,27, HLA-DR 2,11. Nadalje, u elektroforezi proteina seruma uočena je poliklonska hipergamaglobulinemija (bez monoklonskih paraproteina), a vrijednosti IgG bile su 24,75 g/l (normalne vrijednosti 7-16 g/l), IgA 4,16 g/l (normalne vrijednosti 0,7-4,0 g/l) te IgM 1,78 g/l (normalne vrijednosti 0,4-2,3 g/l). Testovi funkcije štitnjače bili su urednih vrijednosti. Bubrezi su ultrazvučno bili urednog izgleda a funkcija bubrega, procijenjena klirensom kreatinina, bila je u granicama normalnih vrijednosti.

Na osnovu svega navedenog dijagnosticiran je Sjögrenov sindrom i distalna renalna tubularna acidoza koji su bili uzrokom hipokalijemijske paralize. Po otpustu iz Klinike bolesnici je preporučeno redovito uzimanje

kalija i natrijevog bikarbonata. Nakon mjesec dana ponovljeni su laboratorijski nalazi (serumski kalij, bikarbonati te arterijski pH) koji su bili uredni, nastavljeno je s

primjenom kalija i natrijevog bikarbonata per os, a u liječenju osnovne bolesti uvedene su i niske doze glukokortikoida.

Rasprava

U naše bolesnice bili su prisutni svi klasifikacijski kriteriji za sigurnu dijagnozu Sjögrenovog sindroma (1). Hipokalijemijska paraliza bilo je prva manifestacija primarnog Sjögrenovog sindroma u bolesnice zbog koje je potražila liječničku pomoć u hitnoj internoj ambulanti Klinike. Procjenjuje se da se bubrežni poremećaji javljaju u oko 30-40% bolesnika sa Sjögrenovim sindromom (9). U bolesnika sa Sjögrenovim sindromom mogu se naći patološki nalazi i za proksimalnu i za distalnu renalnu tubularnu acidozu. U naše bolesnice dijagnosticirana je distalna renalna tubularna acidoza. Hipokalijemija je čest popratni nalaz uz renalnu tubularnu acidozu, ali teška simptomatska hipokalijemija je izuzetno rijetka. Najčešća, primarna hipokalijemijska periodična paraliza (HPP) u razvijenom svijetu je primarna ili nasljedna. Tireotoksična periodična paraliza nastaje pretežno u orijentalnih muškaraca i rijetka je u zapadnoj populaciji (10). Naša bolesnica imala je normalne vrijednosti hormona štitnjače i TSH. Nakon ponovnog detaljnog razgovora s bolesnicom, dobiveni anamnestički podaci upućivali su na kserostomiju i kseroftalmiju. Anamnestički podaci o tim simptomima zahtijevali su daljnju obradu s ciljem dokaza sistemske autoimune bolesti, posebice Sjögrenovog sindroma. Nakon prijema bolesnice, nalaz metaboličke acidoze povezan s hipokalijemijom i neodgovarajuće visokim pH mokraće, ukazivo je na distalnu renalnu tubularnu acidozu. Distalna renalna tubularna acidoza je potvrđena testom acidifikacije mokraće amonijevim kloridom i određivanjem frakcije ekskrecije bikarbonata. U zdravih osoba, anionski zjap mokraće ima negativne vrijednosti, jer je koncentracija klorida veća od zbroja koncentracije natrija i kalija. Nalaz pozitivnog anionskog zjapa mokraće u acidozi (indirektno mjerilo smanjenog izlučivanja amonijevog iona) vrlo je pouzdan u potvrdi dijagnoze distalne renalne tubularne acidoze uzrokovane smanjenim izlučivanjem NH_4^+ (11). Hipokalijemija je, također, povezana s metaboličkom acidozom u proksimalnoj renalnoj tubularnoj acidozi, koja je obilježena povišenim izlučivanjem mokraćnog bikarbonata, ali je u naše bolesnice frakcija ekskrecije bikarbonata bila niska, što je dijagnostički značajno za distalnu renalnu tubularnu acidozu. Frakcija ekskrecije bikarbonata u proksimalnoj renalnoj tubularnoj

acidozi je >15-20%. Pri proksimalnoj renalnoj tubularnoj acidozi, za razliku od distalne, mnogo se rjeđe javlja hipokalijemijska periodična paraliza i mišićna slabost je puno blaža.

Patogeneza bubrežnih poremećaja u Sjögrenovom sindromu ostaje neobjašnjena, iako se sumnja da je poremećaj izlučivanja u distalnim tubulima uzrokovan imunološkim mehanizmom. Hipoteza kojom se danas objašnjava nastanak distalne RTA jest inhibicija H-K adenozin trifosfataze u glavnim stanicama i α -interkalarnim stanicama (12). Histološke lezije bubrega u bolesnika sa Sjögrenovim sindromom i renalnom tubularnom acidozom obilježava izraženo nakupljanje limfocita i plazma stanica u intersticiju sa sekundarnom invazijom tubularne membrane i epitela. Pretpostavlja se da taj proces narušava staničnu arhitekturu i dovodi do oštećenog izlučivanja vodikovog iona. Nedostatak intaktne vodikove ATP-aze u interkalarnim stanicama u uzorcima bubrežnih biopsija dokazan je imunohistokemijski u bolesnika sa Sjögrenovim sindromom i distalnom renalnom tubularnom acidozom. Histološke lezije bubrega u bolesnika sa Sjögrenovim sindromom nisu specifične jer se slične lezije mogu naći i u drugim patološkim stanjima (primjerice, intersticijski nefritis uzrokovan lijekovima, imunološke bolesti bubrega). U naše bolesnice nije učinjena bubrežna biopsija, jer su drugi testovi bili dostatni za dijagnozu distalne renalne tubularne acidoze i Sjögrenovog sindroma. Objavljeno je nekoliko radova u kojima su opisani patohistološki nalazi biopsata bubrega dobivenih od bolesnika sa Sjögrenovim sindromom i distalnom renalnom tubularnom acidozom (13,14). Peritubularne infiltracije vjerojatno su analogne periduktalnim infiltracijama limfocita koje nalazimo u žlijezdama slinovnicama. U žlijezdama slinovnicama nakupljeni limfociti izlučuju velike količine imunoglobulina, a istovjetno je i u intersticiju bubrega. Nije jasan uzrok ove pojačane proliferacije limfoidnih i plazma stanica. Zašto se limfociti nakupljaju oko kanala žlijezda slinovnica i zašto u nekih bolesnika infiltriraju i druge organe i razviju maligne osobine? Bi li odgovor na ovo pitanje objasnio i impresivnu limfoidnu infiltraciju i sintezu imunoglobulina koja se događa u sinoviji u reumatoidnom artritisu, bolesti često povezanoj sa Sjögrenovim sindromom?

Zaključak

Zaključno možemo istaći da je hipokalijemijska paraliza kao početna manifestacija primarnog Sjögrenovog sindroma rijetka. Kad nastane može prethoditi simptomima kserostomije i kseroftalmije. Zbog toga valja razmatrati i diferencijalno-dijagnostički pomišljati na primarni Sjögrenov

sindrom u mlađih žena s brzo napredujućom mišićnom slabošću i hipokalijemijom sa ili bez sicca kompleksa. Prikaz naše bolesnice pokazuje da se primarni Sjögrenov sindrom može otkriti životno ugrožavajućim znacima hipokalijemije uslijed zahvaćanja bubrežnih tubula.

Literatura

1. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R. et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Concensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61: 554-558.
2. Tu WH, Shern MA, Lee JC, Hopper J. Interstitial nephritis in Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1996;69:1163-1170.
3. Talai N, Zisman E, Schur P. Renal tubular acidosis, glomerulonephritis and immunologic factors in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1968;11:774-786.
4. Shioji R, Furuyama T, Onodera S, Saito H, Ito H, Sasaki Y. Sjögren's syndrome and renal tubular acidosis. *Am J Med* 1970;48:456-463.
5. Siamopoulos KC, Elisaf M, Moutsopoulos HM. Hypokalemic paralysis as the presenting manifestation of primary Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1176-1178.
6. Zimhony O, Sthoeger Z, David DB, Khayim YB, Geltner D. Sjögren's syndrome Presenting as Hypokalemic Paralysis due to Distal Renal Tubular Acidosis. *J Rheumatol* 1995;22:2366-2368.
7. Raynal C, Durupt S, Durieu I. et al. Quadriparesie hypokaliémique avec acidosis tubulaire distal revealed by a syndrome of Gougerot-Sjögren's primary. *Presse Med* 1999;28:1935-1937.
8. Pun KK, Wong CK, Tsui EYL. et al. Hypokalemic Periodic Paralysis due to the Sjögren's syndrome in Chinese patients. *Ann Int Med* 1989;110:405-406.
9. Siamopoulos KC, Elisaf M, Drosos AA, Mayrdis AA, Moutsopoulos HM. Renal tubular acidosis in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1992;11: 226-230.
10. Morović-Vergles J, Ostrički B, Galešić K, Škoro M, Zelenika D. Thyrotoxic periodic paralysis: a case report. *Acta Clin Croat* 2002;41:99-102.
11. Oh MS, Carroll HJ. Value and Determinants of Urine Anion gap. *Nephron* 2002;90:252-255.
12. Kurrzman NA. Disorders of distal acidification. *Kidney Int* 1990;38:720-727.
13. Poux JM, Peyronnet Y, Le Meur Y, Favereau JP, Charmes JP, Leroux-Robert C. Hypokalemic quadriplegia and respiratory arrest revealing primary Sjögren's syndrome. *Clinical Nephrology* 1992;37:189-191.
14. Fujimoto T, Shiiki H, Takahi Y, Dohl K. Primary Sjögren's syndrome presenting as Hypokalaemic Periodic Paralysis and Respiratory Arrest. *Clin Rheumatol* 2001; 20:365-368.