

Síndrome nefrótico secundario a glomerulonefritis membranoproliferativa por síndrome de Sjögren

Nephrotic syndrome secondary to membranoproliferative glomerulonephritis due to Sjögren's syndrome

MARTHA PATRICIA RODRÍGUEZ, MARÍA JOSÉ VARGAS, KATEIR MARIEL CONTRERAS, JHONATAN TORO, PAOLA KARINA GARCÍA, CAMILO ALBERTO GONZÁLEZ • BOGOTÁ D.C. (COLOMBIA)

Resumen

El síndrome de Sjögren (SS), enfermedad autoinmune crónica, primaria o secundaria a otros desórdenes inmunológicos. La prevalencia es 0.05-0.23%, relación hombre: mujer 1:9, grupo etáreo 52-72 años. La afectación renal en el SSP (primario) puede ocasionar compromiso glomerular y/o tubular.

Reportamos el caso de un hombre de 56 años, previamente sano que presentó síndrome nefrótico en el contexto de una glomerulonefritis membranoproliferativa (GMNMP), se diagnosticó SS con compromiso glomerular y se realizó revisión de la literatura. (*Acta Med Colomb* 2017; 42: 136-139).

Palabras clave: *glomerulonefritis membranoproliferativa, síndrome nefrótico, síndrome de Sjögren.*

Abstract

Sjögren's syndrome (SS) is a chronic autoimmune disease primary or secondary to other immunological disorders. The prevalence is 0.05-0.23%, male:female ratio 1:9, age group 52-72 years. Renal involvement in primary SS can lead to glomerular and/or tubular involvement.

The case of a 56-year-old man previously healthy that presented nephrotic syndrome in the context of a membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) and was diagnosed with SS with glomerular involvement is reported, and a literature review was performed. (*Acta Med Colomb* 2017; 42: 136-139).

Keywords: *membranoproliferative glomerulonephritis, nephrotic syndrome, Sjögren's syndrome.*

Dra. Martha Patricia Rodríguez: Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina, Hospital Universitario San Ignacio; Dra. María José Vargas: Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina; Dra. Kateir Mariel Contreras: Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina, Hospital Universitario San Ignacio; Dres. Jhonatan Toro y Paola Karina García: Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina, Hospital Universitario San Ignacio; Dr. Camilo Alberto González: MSc. Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina, Hospital Universitario San Ignacio. Departamento de Medicina Interna, Servicio de Nefrología. Bogotá D. C. (Colombia).
Correspondencia: Dra. Martha Patricia Rodríguez. Bogotá, D. C. (Colombia).
E-mail: mprs566@gmail.com
Recibido: 12/1/2017 Aceptado: 27/IV/2017

Introducción

El síndrome de Sjögren primario (SSP) presenta amplio compromiso renal, glomerular y/o tubular. La nefritis tubulointersticial y los defectos de concentración son muy frecuentes. La asociación del SS con glomerulonefritis (GN) es 20-40%. Las glomerulonefritis se asocian al complemento, formación de inmunocomplejos o depósitos de proteínas, la más frecuente es la membranoproliferativa. La mortalidad del SSP es más frecuente cuando existe compromiso glomerular. Presentamos un caso de síndrome nefrótico asociado a glomerulonefritis membranoproliferativa (GMNMP) secundario a SSP.

Presentación del caso

Hombre de 56 años, casado, dos hijos, conductor de taxi, previamente sano, consultó por tres meses de edema progresivo de miembros inferiores, presión arterial elevada y alteración de la función renal. Proteinuria nefrótica y sedimento activo. Un mes antes, hospitalización extrahospitalaria, le practicaron biopsia renal sospechando glomerulonefritis rápidamente progresiva, reporte compatible con GMNMP, predominio de C3. Se manejó con pulsos de metilprednisolona dieron egreso con prednisolona oral 1mg/Kg/día. Persistió con edemas y la presión arterial elevada consultando a nuestra institución. Al ingreso en regulares condiciones generales,

presión arterial de 157/90 mmHg, frecuencia cardiaca de 100 latidos/min, frecuencia respiratoria 20/min, auscultación cardiopulmonar normal, edema grado III miembros inferiores. En el contexto de inmunosupresión farmacológica más taquicardia, leucocitosis y neutrofilia, se realizó rastreo microbiológico con hemocultivos y urocultivo. Dentro de paraclínicos se evidenció perfil infeccioso negativo (HIV, HbsAg, VHC, RPR), panel inmunológico: ANA positivos 1/80 patrón moteado, anti Ro y anti La positivos, AntiDNA y complemento sérico consumido (Tablas 1 y 2) (1, 2).

Se sospechó lupus eritematoso sistémico (LES), SS o síndrome de sobreposición. Se confirmó por oftalmología xeroftalmía compatible con ojo seco. En la hospitalización presentó síntomas respiratorios y hallazgos radiológicos compatibles con neumonía. Los hemocultivos detectaron *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS) recibiendo ampicilina/sulbactam durante 21 días para el manejo de bacteriemia y neumonía asociada al cuidado de la salud. Hemocultivos de control negativos con resolución de la infección.

Tabla 1. Laboratorios.

Laboratorio	Día 1	Día 7	Día 21	4° mes
Leucocitos cel/mm ³	24 520	10 980	12 360	12 400
Hemoglobina g/dL	13	10.5	10.17	11.8
Plaquetas cel/mm ³	202 300	132 900	186 300	174 000
Creatinina mg/dL	2.28	2.02	1.91	1.86
BUN mg/dL	81.7	64.9	67.7	57.2
Uroanálisis	Prot: 100 mg/dL, hematíes 86cel x CAP		Prot:300 mg/dL, hematíes 201cel x CAP	Prot: 150 mg/dL, hematíes 112 x CAP
CAP campo de alto poder				

Tabla 2. Resultados del inmunoanálisis.

Laboratorio	Resultado
ANAs	Positivo 1/80 patrón moteado
Anti DNA	Negativo
ANCA's C y P	Negativos
Anti RNP	1.46 U (0-20)
Anti Ro	108.14 U (0-20)
Anti La	21 U (0-20)
Anti SM	1.9 U (0-20)
C3	72.2 mg/dL (88-165)
C4	< 8 (14-44) mg/dL
IgM cardioplipina	6.32 MPL (0-19.9)
IgG cardioplipina	2.42 GPL/mL (0-19.9)
IgM B2 glicoproteína	1.7 unidades (0-20)
IgG B2 glicoproteína	0.39 unidades (0-20)
Cadenas livianas lambda y kappa	Negativas
Electroforesis proteínas suero	Hipogamaglobulinemia
Crioglobulinas	Negativas a las 72 horas

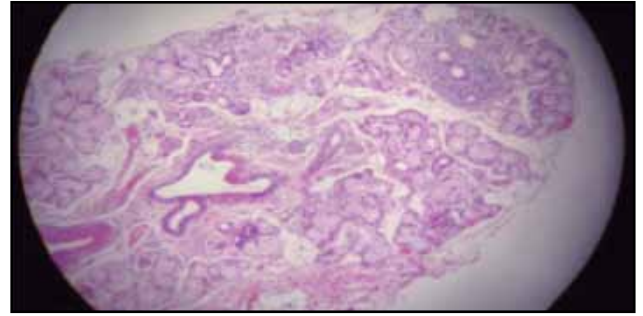


Figura 1. Biopsia de glándula salival menor (sialoadenitis crónica).

Por presencia de xerostomía y xeroftalmía asociado a ENA (anticuerpos nucleares extractables) positivos se realizó biopsia de glándula salival menor que documentó sialoadenitis crónica severa (Figura 1).

Una segunda revisión de la biopsia renal reportó glomerulonefritis de patrón membranoproliferativo con presencia dominante de proliferación extracapilar 33%, inmunofluorescencia IgG, IgM y C3, C1q negativo.

Presentamos un paciente con hallazgos clínicos, serológicos e histopatológicos compatibles con SSP. El compromiso renal se caracterizó por síndrome nefrótico en el contexto de una GMNMP tipo III. Se inició tratamiento con ciclofosfamida dosis de 500 mg/m² superficie corporal cada mes hasta completar seis dosis y prednisolona oral 1 mg/Kg/día, presentando evolución clínica favorable, resolución del edema, mejor control de la presión arterial y descenso progresivo de azoados, no requirió terapia de reemplazo renal.

Discusión

El SS es una enfermedad autoinmune crónica descrita por Henrik Sjögren (1933), es primaria o secundaria a otros desórdenes inmunológicos; afecta las glándulas salivales y lacrimales ocasionando síndrome seco en más de 90% de casos (1). Caracterizada por alto riesgo de enfermedad linfoproliferativa de origen en las células B. La serología puede ser positiva para anticuerpos anti-Ro y anti-La hasta 25% (2), y se manifiesta como una enfermedad sistémica con afectación extraglandular, vasculitis cutánea, afectación hepática o renal, sinovitis, neuropatía periférica y enfermedad pulmonar intersticial. El SS se confirma por patología de glándulas exocrinas que muestra infiltrado linfocítico (3).

La prevalencia es de 0.05-0.23% (1), estudios suecos reportan valores hasta de 2,7% con una relación hombre: mujer de 1:9 y grupo etáreo de 52-72 años (4).

La frecuencia del compromiso renal en el SSP es amplia (1, 5). Para nuestro paciente utilizamos los criterios propuestos por el Consenso Americano y Europeo realizado en el 2002 (6) (Tabla 3).

El compromiso renal en SSP se divide en glomerular o tubular (5). La nefritis tubulointersticial aguda o crónica y los defectos de concentración son muy frecuentes (3). En

Tabla 3. Criterios revisados de la clasificación internacional para síndrome de Sjögren.

I. Síntomas oculares: una respuesta positiva de al menos una de las siguientes preguntas: <ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Ha presentado molestias por ojo seco diariamente, en forma persistente por más de tres meses? 2. ¿Tiene sensación recurrente de arenilla o tierra en los ojos? 3. ¿Usa lágrimas artificiales más de tres veces al día?
II. Síntomas orales: una respuesta positiva de al menos una de las siguientes preguntas: <ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Ha presentado sensación diaria de boca seca por más de tres meses? 2. ¿Tiene en forma recurrente y persistente inflamación de glándulas salivales? 3. ¿Ingiere frecuentemente líquidos para ayudar a deglutir alimentos secos?
III. Signos oculares: evidencia objetiva de compromiso ocular definido como el resultado positivo de al menos uno de las siguientes dos pruebas: <ol style="list-style-type: none"> 1. Test de Schirmer, realizada sin anestesia (≤ 5 mm en cinco minutos). 2. Score de rosa de bengala u otro score de tinción ocular (≥ 4 de acuerdo con el sistema de puntuación de van Bijsterveld).
IV. Histopatología: en glándulas salivales menores (obtenido en un sector de mucosa aparentemente normal) sialoadenitis linfocítica focal, evaluada por un histopatólogo experto, con un score de foco ≥ 1 , definido como un número de linfocitos por foco (que son acinos mucosos de apariencia normal adyacentes y contienen más de 50 linfocitos) por 4 mm ² de tejido glandular.
V. Evidencia objetiva de compromiso de glándulas salivales definido por un resultado positivo de al menos uno de las siguientes pruebas diagnósticas: <ol style="list-style-type: none"> 1. Flujo de saliva de glándula no estimulada (≤ 1.5 ml en 15 minutos) 2. Sialografía parotídea mostrando la presencia de sialectasias difusas (patrón cavitario o destructivo), sin evidencia de obstrucción en el conducto mayor. 3. Centellografía de glándulas salivales mostrando retardo en la captación, concentración reducida y/o retardo en la excreción del trazador.
VI. Autoanticuerpos: presencia en suero de los siguientes autoanticuerpos: <ol style="list-style-type: none"> 1. Anticuerpos para antígenos Ro (SSA) o La (SSB), o ambos.
Para SS primario En pacientes sin ninguna enfermedad potencialmente asociada, el SS primario puede ser definido como lo siguiente: <ol style="list-style-type: none"> 1. La presencia de 4 de los 6 ítems es indicativo de SS primario, siempre y cuando cualquiera de los ítems IV (histopatología) o VI (serología) es positivo. 2. La presencia de tres de los cuatro ítems de los criterios objetivos (que son, ítems III, IV, V, VI). 3. La clasificación del árbol de procedimiento representa un método alternativo válido para la clasificación, aunque este debería ser más apropiadamente utilizado en estudios clínicos-epidemiológicos.
Para SS secundario En pacientes con una enfermedad potencialmente asociada (por ejemplo, otra enfermedad bien definida del tejido conectivo), la presencia del ítem I o ítem II más dos de los ítems III, IV, y V puede ser considerado como indicador de SS secundario
Criterios de exclusión <ol style="list-style-type: none"> 1. Antecedente de tratamiento previo con radiación en cabeza y cuello. 2. Infección por hepatitis C. 3. Síndrome de inmunodeficiencia adquirido (SIDA). 4. Linfoma pre-existente. 5. Sarcoidosis. 6. Enfermedad del huésped versus injerto. 7. Uso de drogas anticolinérgicas (un tiempo menor de 4 veces la vida media de la droga).

Tabla 4. Resumen de diferentes características asociada con las diferentes lesiones en SS primario tomado y modificado de Rheumatology. 2015;(May):1-8.

	Mecanismo	Presentación
Enfermedad epitelial secundaria a infiltración linfocítica		
Disfunción de célula túbulo colector cortical (intercaladas alfa)	Acidosis tubular distal: hipocalcemia	Asintomática parálisis
	Acidosis tubular distal: nefrolitiasis, hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipocitraturia.	Nefrocalcinosis, cálculos
Disfunción células de túbulo colector cortical (células principales)	Defectos de concentración	Polidipsia, poliuria, nicturia
Disfunción tubular proximal	Fosfatemia Acidosis proximal tubular Glucosuria Proteinuria de bajo peso molecular	Asintomática Osteomalacia Nefrocalcinosis
Disfunción de asa de Henle y túbulo distal (Barter y Gitelman adquirido)	Pérdida de sal Hipocalcemia Alcalosis Hipomagnesemia (más en Gitelman Hipocalciuria (Solo en Gitelman)	Asintomático No específico Hipovolemia Hipotensión
No epitelial secundaria a complejos inmunes		
Enfermedad glomerular y vasculitis	Enfermedad glomerular	Asintomática Anormalidades urinarias S nefrótico Hipertensión Disminución de función excretora
	Vasculitis sistémica	Malestar sistémico Fiebre Púrpura Neuropatía Enfermedad glomerular (Glomerulonefritis membranosa)
Ambas, enfermedad epitelial y no epitelial		
Disminución de función excretora		Asintomática Uremia

Tabla 5. Comparación de nefritis intersticial y glomerulonefritis en paciente con SS primario. Tomado y modificado de Samarkos M, Moutsopoulos HM. Chapter 19.

	Nefritis tubulointersticial	Glomerulonefritis
Frecuencia	Común	Raro
Edad	36.8±11.9	46±7.1
Años posterior a inicio	2.2±3.3	8±5.5
Pronóstico	Benigno	Malo
Falla renal	Raro	Común
Fenómeno de Raynaud	60%	50%
Artralgia/artritis	70%	70%
Púrpura	30%	30%
Linfoma	0%	40%
Neuropatía	0%	20%
ANAs	100%	100%
Anti Ro	80%	70%
Anti La	50%	50%
C3 bajo	0%	20%
C4 bajo	30%	50%
Crioglobulinas	20%	80%

el SS secundario el compromiso renal puede ser similar a otras enfermedades autoinmunes (1).

La acidosis tubular renal distal tipo 1 es la más común (73.1%) (5). La etiología primaria llega a comprometer el segmento tubular proximal en grado variable (3, 5). El compromiso tubular distal es menos frecuente en el SSP, siendo más prevalente en SS de causas secundarias (8).

Los hallazgos patológicos muestran nefritis túbulointersticial crónica con infiltrados de predominio linfocito T CD4, células plasmáticas y monocitos, atrofia y fibrosis intersticial variables. La formación de cálculos se asocia más a la acidosis tubular distal, la acidemia ocasiona hipercalcemia y puede haber hipocitaturia (7).

La asociación del SS con GN fue descrita por Talal (1968), algunas series muestran compromiso glomerular 20-40% (9). La patogénesis de la GN en el SS se ha asociado con actividad del complemento, depósitos de proteínas o formación de inmunocomplejos (10).

En la literatura se ha descrito la disminución de C3, hipergamaglobulinemia en especial IgG (70.8%) y aumento de β_2 microglobulina (5, 7). Son factores de predicción del compromiso glomerular niveles bajos de C4 y crioglobulinemia (10).

De todas las GN asociadas a SS, la más frecuente es la membranoproliferativa como se presentó en este caso (11). La asociación con crioglobulinemia y SSP ha sido descrita como la causa más frecuente no asociada a hepatitis C (9); las crioglobulinas y el perfil infeccioso fueron negativos, el paciente no presentó neuropatía, ni lesiones en piel.

Para 1995 había seis casos publicados de SSP tratados con esteroide y ciclofosfamida (12), nuestro caso recibió este esquema con buena respuesta. En algunos estudios de vasculitis crioglobulinémica no infecciosa y SSP, el tratamiento con rituximab y corticoesteroides fue superior (1).

Algunas series describen mayor mortalidad del SSP cuando existe compromiso glomerular. Publicaciones con seguimiento a tres años evidencian supervivencia de 100% sin compromiso glomerular y 66% si lo hay ($p=0.02$), la sepsis es la causa más frecuente de muerte (13).

Conclusión

El compromiso glomerular en el SSP es raro, se asocia a mayor morbimortalidad por causas infecciosas. El tratamiento se basa en esteroide, ciclofosfamida o rituximab, los estudios no han sido conclusivos para interpretar los desenlaces. En este caso se descartaron causas secundarias del SS, la neumonía resolvió con manejo antibiótico. El tratamiento fue esquema NIH ciclofosfamida 500 mg/m² y esteroides de mantenimiento presentando remisión parcial.

Declaración de conflictos de interés y fuentes de financiación

Ninguno

Referencias

- Evans R, Zdebek A, Ciurtin C, Walsh SB. Renal involvement in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology*. 2015; (May): 1–8.
- Vitali C, Tavoni A, Sciuto M, Maccheroni M, Moriconi L, Bombardieri S. Renal Involvement in Primary Sjogren's Syndrome: A Retrospective-prospective Study. *Scand J Rheumatol*. 1991; **20**(2): 132–6.
- Samarkos M, Moutsopoulos HM. Chapter 19 Renal Involvement in Sjogren Syndrome. 2007;7(2000):349–61.
- Aasarød K, Haga H, Berg KJ, Hammerstrøm J, Jørstad S. Renal involvement in primary Sjogren's syndrome. 2000; 297–304.
- Ren H, Wang W-M, Chen X-N, Zhang W, Pan X-X, Wang X-L, et al. Renal involvement and followup of 130 patients with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 2008; **35**(2): 278–84.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002; **61**(6): 554–8.
- Gamron S, Barberis G, Onetti CM, Strusberg I, Hliba E, Martellotto G, et al. Mesangial nephropathy in Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2000; **29**(6): 65–7.
- Both T, Hoorn EJ, Zietse R, van Laar J a M, Dalm V a SH, Brkic Z, et al. Prevalence of distal renal tubular acidosis in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;1–7.
- Anand A, Krishna GG, Sibley RK, Kambham N. Sjogren Syndrome and Cryoglobulinemic Glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2015; **66**(3): 532–5.
- Skopouli FN. Kidney injury in Sjogren's Syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; **16**: 63–63.
- Kronbichler A, Mayer G. Renal involvement in autoimmune connective tissue diseases. *BMC Med. BMC Medicine*; 2013; **11**(1): 95.
- Cortez MS, Sturgill BC, Bolton WK. Membranoproliferative glomerulonephritis with primary Sjogren's syndrome. *Am J Kidney Dis*. 1995; **25**(4): 632–6.
- Kidder D, Rutherford E, Kipgen D, Fleming S, Geddes C, Stewart G a. Kidney biopsy findings in primary Sjogren syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; **8**: 1363–9.