

Wojciech Wołyniec

Klinika i Katedra Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku

Diagnostyka ciężkiej hipokaliemii u 40-letniej kobiety z zespołem Sjögrena

STRESZCZENIE

Ciężka hipokaliemia może być wynikiem zaburzeń cewek nerkowych. Występują one dość często w przebiegu pierwotnego i wtórnego zespołu Sjögrena oraz innych chorób z autoagresji. Przedstawiono typowy

przypadek kwasicy cewkowej dystalnej w przebiegu zespołu Sjögrena, w którym pierwszą manifestacją kliniczną był niedowład w przebiegu hipokaliemii.

Forum Nefrologiczne 2008, tom 1, nr 2, 91–95

Słowa kluczowe: hipokaliemia, kwasica cewkowa, zespół Sjögrena

Zespół Sjögrena (SS, *Sjögren syndrome*) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną przebiegającą z zajęciem gruczołów zewnątrzwydzielniczych, którego typową manifestacją kliniczną jest tzw. „zespół suchości”. W przebiegu SS zarówno pierwotnego, jak i wtórnego (towarzyszącego innym chorobom tkanki łącznej) często występuje zajęcie narządów wewnętrznych, w tym nerek. Zmiany stwierdzone w nerkach dotyczą głównie śródmiąższu i cewek, a najczęstszą manifestacją kliniczną zespołu Sjögrena ze strony układu moczowego jest kwasica cewkowa dystalna, występująca według niektórych autorów aż w 30% przypadków.

OPIS PRZYPADKU

Wywiad i badanie przedmiotowe

Chora w wieku 40 lat zgłosiła się do szpitala z powodu niedowładu prawej kończyny górnej oraz znacznego osłabienia siły mięśniowej pozostałych kończyn nasilającego się od kilku dni. W wywiadzie chorobowym chora podawała rozpoznany przed 7 laty, potwierdzony biopsyjnie, toczeń skórny (DLE, *discoid lupus erythematosus*), krótkotrwale i skutecznie leczony deksametazonem. Ponadto rok wcześniej wykonano u niej zabieg usunięcia

macicy z przydatkami z powodu mięśniaków macicy, wówczas także zmieniono leczenie hormonalne — zakończono podawanie progestagenów, a rozpoczęto stosowanie estrogenów (w hormonalnej terapii zastępczej).

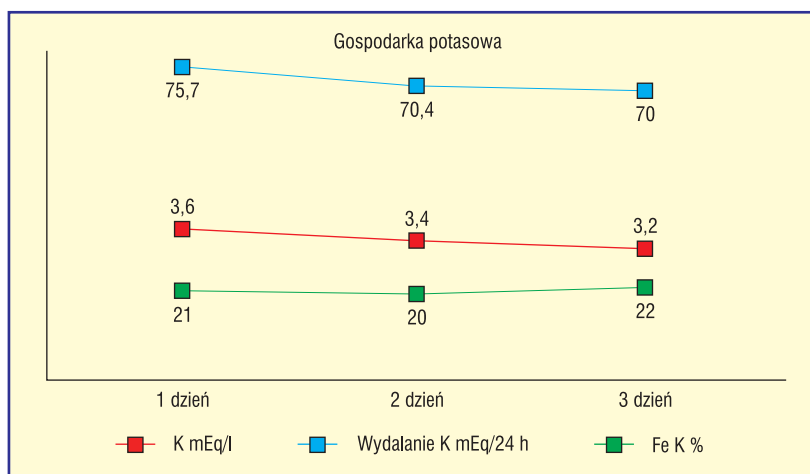
Oprócz osłabienia siły mięśniowej jedyne dolegliwościami zgłaszanymi przez chorą było nasilone łysienie i próchnica zębów. Nie skarżyła się na bóle stawów, nie było zmian na skórze. W badaniu przedmiotowym stwierdzono osłabienie odruchów głębokich, ciśnienie tętnicze wynosiło 90/60 mm Hg. Poza tym nie stwierdzono istotnych odchyień w badaniu przedmiotowym.

Badania dodatkowe

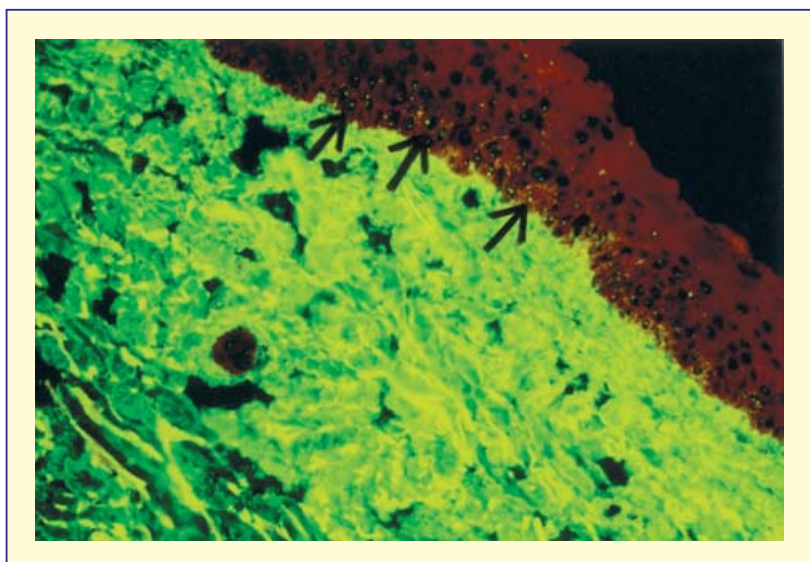
W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: stężenie potasu 1,85 mM/l, sodu 142 mM/l, chlorków 118 mM/l. W gazometrii włósczkowej odnotowano: pH 7,32, HCO₃⁻ 11,7 mM/l, niedobór zasad — 11,8. Stężenia mocznika i kreatyniny były w normie (odpowiednio: 34 mg/dl i 0,75 mg/dl). W badaniu ogólnym moczu stwierdzono ślad białka, w osadzie moczu nie stwierdzono erytrocytów ani leukocytów, odczyn moczu był obojętny i wynosił 7,0. Posiew moczu był ujemny. Wykonany po kilku dniach klirens kreatyniny był obniżony i wynosił 66 ml/min, a dobowa utrata białka

►► Najczęstszą manifestacją kliniczną zespołu Sjögrena ze strony układu moczowego jest kwasica cewkowa dystalna ◀◀

Adres do korespondencji:
dr med. Wojciech Wołyniec
Klinika i Katedra Nefrologii,
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
tel.: (0 58) 349 25 51
e-mail: wwolyniec@wp.pl



Rycina 1. Diagnostyka hipokaliemii w opisanym przypadku



Rycina 2. Badanie immunopatologiczne wycinka skóry

wynosiła 1,0 g/24 h. W proteinogramie krwi stwierdzono podwyższone stężenie gammaglobulin.

Diagnostyka hipokaliemii

Początkowo szybko wyrównano hipokaliemię, uzyskując ustąpienie osłabienia mięśni. Następnie w celu przeprowadzenia badań odstawiono substytucję potasu. Stwierdzono wówczas stałe obniżanie stężenia potasu w surowicy. Pomimo wystąpienia hipokaliemii (stężenie potasu obniżyło się do 3,2 mM/l), obserwowano stałą wartość kaliurii wynoszącą około 70 mEq/24 h oraz stałe podwyższone frakcjonowane wydalenie potasu (FeK) wynoszące około 20% (ryc. 1). Za przyczynę hipokaliemii uznano więc hiperkaliurię.

Diagnostyka kwasicy

U chorej stwierdzono kwasicę metaboliczną (pH 7,32, HCO_3^- 11,7 mM/l) hiperchloremiczną (Cl 118 mM/l), czyli z prawidłową luką anionową (LA = 10 mM/l). W czasie, gdy u chorej stwierdzano niewyrównaną kwasicę metaboliczną, pH moczu było obojętne i wynosiło 7,0. Także w czasie testów zakwaszania moczu z chlorkiem amonu (test Wronga Daviesa) i furosemidem nie uzyskano zakwaszenia moczu. Frakcyjne wydalenie wodorowęglanów z moczem było prawidłowe i wynosiło 2,2%. Nie wykazano cech uszkodzenia cewki proksymalnej (niskie frakcyjne wydalenie HCO_3^- i fosforanów, brak aminoacydurii i glukozurii). Na podstawie powyższych badań rozpoznano hipokalemiczną kwasicę cewkową dystalną (dRTA, *distal renal tubular acidosis*).

Diagnostyka immunologiczna

W badaniach immunologicznych stwierdzono hipergammaglobulinemię (21,3% [norma 8,4–18,3%]), podwyższone stężenie IgG wynoszące 19,5 g/l (norma 7,2–16,8), obecne przeciwciała przeciwdrobnoustrojowe w niskim mianie ([ANA, *antinuclear antibodies*] (+) m80, ANA Hep-2 (+) m80), przeciwciała przeciwko antygenowi Ro SSA (anty-Ro) — 108 j (norma < 3) i przeciwciała przeciwko antygenowi La SSB (anty-La) — 91 j (norma < 3), czynnik reumatoidalny — 122 U/ml (norma < 20) i podwyższone stężenie kompleksów immunologicznych — 4,1 jm. (norma < 1). Przeciwciała przeciw natywnemu DNA (nDNA) były ujemne. Stężenie białka C-reaktywnego, składowych dopełniacza były w normie. W badaniu immunopatologicznym wycinka skóry wykazano immunofluorescencję jąder komórek naskórka (IgG) (ryc. 2).

Diagnostyka zespołu Sjögrena

Podjezwając zespół Sjögrena (obecna kwasica cewkowa dystalna, nasilona próchnica, łysienie, wyniki badań immunologicznych), wykonano test Schirmera, który był ujemny. Wykonano scyntygrafię ślinianek, w której nie uwidoczniły się ślinianki podżuchwowe, a w przyusznicach wychwyty znacznika był śladowy. Stwierdzono spłaszczone krzywe sialoscyntygraficzne i brak reakcji na bodziec wydzielniczy. Cechy znacznego stopnia uszkodzenia ślinianek stwierdzone w scyntygrafii mogły odpowiadać zespołowi Sjögrena (ryc. 3). Ze względu na białkomocz wykonano biopsję nerki, w której stwierdzono cechy uszkodzenia cewek nerkowych (włóknienie, torbielowate poszerzenie

i wałeczki w świetle), zmiany w śródmiaższu (nacieki komórek jednojądrzastych z tworzeniem grudek chłonnych), a także zaawansowane zmiany w kłębuszkach nerkowych (prolifracja komórek mezangium, z cechami lobulizacji kłębków i ogniskowych zrostów z torebką) (ryc. 4). W immunofluorescencji stwierdzono obfite bryłowate złogi IgA, liniowe złogi IgG oraz dość obfite złogi C3 i fibrynogenu w pętłach kłębków. Na podstawie wykonanych badań rozpoznano zespół Sjögrena.

KOMENTARZ

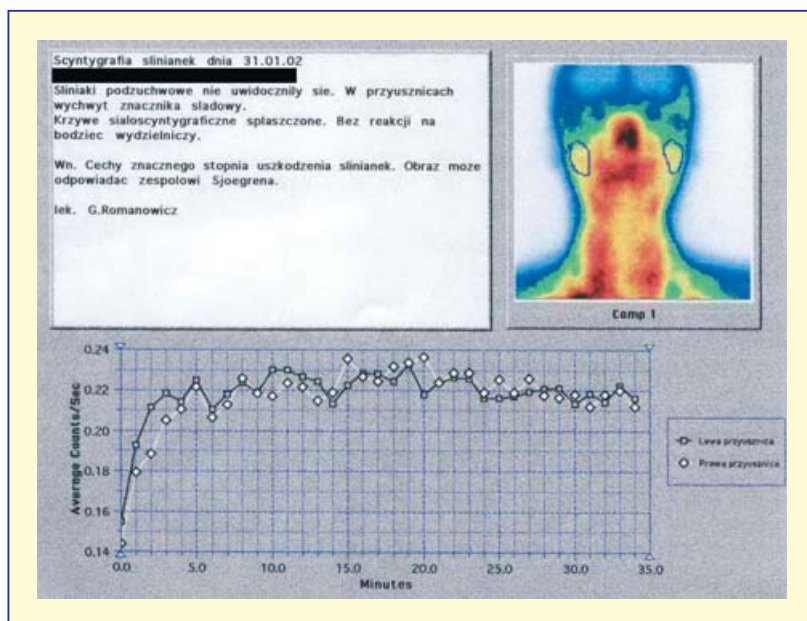
Hipokaliemia

Obniżenie stężenia potasu we krwi jest częstym zaburzeniem gospodarki elektrolitowej. W praktyce klinicznej ma zwykle charakter jatrogenny, związany ze stosowaniem diuretyków. Jedną z rzadkich przyczyn hipokaliemii jest nadmierna utrata potasu związana z uszkodzeniem cewek nerkowych. Nadmierna kaliuria może prowadzić do ciężkiej hipokaliemii, osłabienia i niedowładów mięśni, w tym mięśni oddechowych i w efekcie do zgonu [1]. Podstawowym badaniem w diagnostyce jest oznaczenie kaliurii. Badanie jest proste, jednak wykonując je, należy pamiętać, że na uzyskany wynik wpływa stosowanie diuretyków oraz substytucja potasu. Oceniając kaliurię, powinno się zawsze brać pod uwagę kaliemię oraz stężenie kreatyniny. W omawianym przypadku w czasie diagnostyki kaliemii nie stosowano substytucji potasu ani diuretyków oraz obliczono FeK (odpowiednie normy i wzory podano w tab. 1).

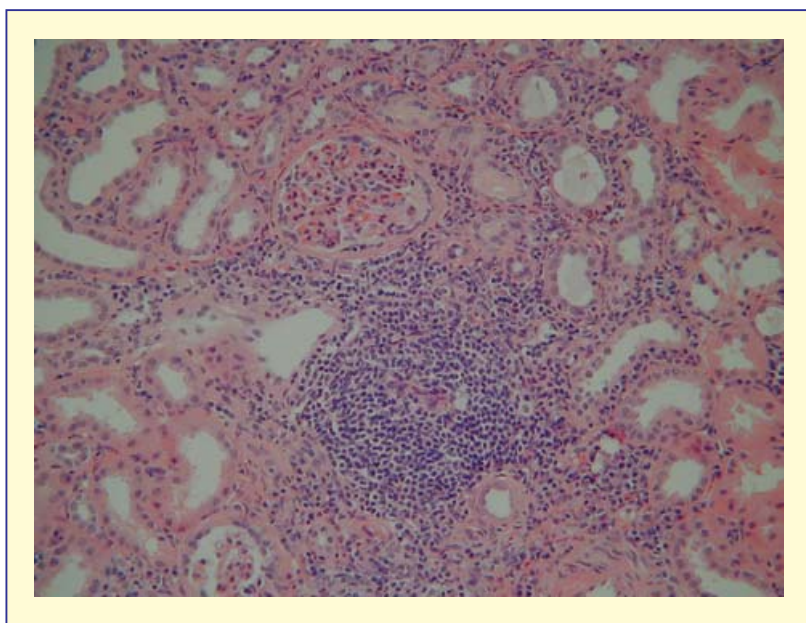
Kwasica cewkowa

Diagnostyka kwasicy cewkowej jest zagadnieniem, które wydaje się bardzo skomplikowane i trudne. W piśmiennictwie spotkać można opisy wielu prób i testów. W praktyce klinicznej podstawowa, uproszczona diagnostyka kwasic cewkowych jest dość prosta. Podstawą jest oczywiście stwierdzenie kwasicy metabolicznej hiperchloremicznej, czyli kwasicy metabolicznej z prawidłową luką anionową. Wystarczą do tego oznaczenie gazometrii oraz stężenia potasu, sodu i chloru. Po wykluczeniu innych przyczyn tego rodzaju kwasicy (tab. 2) rozpoznanie kwasicy cewkowej jest bardzo prawdopodobne.

Najczęściej występuje kwasica cewkowa dystalna — jest to typ 1, klasyczny, dla którego typowy jest brak zdolności do zakwaszania moczu oraz hipokaliemia. Znacznie rzadziej wystę-



Rycina 3. Scyntygrafia ślinianek



Rycina 4. Biopsja nerki (barwienie HE)

puje kwasica proksymalna, typ 2, która charakteryzuje się nadmierną utratą wodorowęglanów z moczem. Dla tej kwasicy bardzo charakterystyczne jest duże zapotrzebowanie na wodorowęglany (nawet kilkaset mM NaHCO_3 na dobę) i związana z tym trudność w wyrównaniu tej kwasicy. W typie 2 często występują też inne zaburzenia cewki proksymalnej, w jej przebiegu może więc wystąpić glukozuria i hipofosfatemia. Dla typu 4 charakterystyczna jest hiperkaliemia (uproszczone różnicowanie kwasic cewkowych podano w tab. 3) [2, 3].

Tabela 1. Diagnostyka hiperkaliurii u chorego z hipokaliemią

| | |
|--|--|
| Dobowe wydalanie potasu | O hiperkaliurii świadczy wydalanie potasu > 20 mM/dobę, jeśli występuje hipokaliemia ($K^+ < 3,5$ mM/l) |
| Frakcjonowane wydalanie potasu (FeK) | Wzór: $FeK = [(K^+ \text{ w moczu} \times \text{kreatynina w osoczu}) / (K^+ \text{ w osoczu} \times \text{kreatynina w moczu})] \times 100\%$ Interpretacja: FeK > 6% świadczy o hiperkaliurii, jeśli występuje hipokaliemia ($K^+ < 3,5$ mM/l) |
| Przecewkowy gradient stężeń potasu (TTKG, <i>transtubular potassium gradient</i>) | Wzór: $TTKG = [K^+ \text{ w moczu} \times \text{osmolalność surowicy}] / [K^+ \text{ w surowicy} \times \text{osmolalność moczu}]$ Interpretacja: TTKG > 2 świadczy o hiperkaliurii, jeśli występuje hipokaliemia ($K^+ < 3,5$ mM/l) |

Tabela 2. Kwasice hiperchloremiczne

| |
|---|
| Kwasice cewkowe |
| Kwasice, w których występuje zaburzenie funkcji cewek: |
| — nadczynność przytarczyc |
| — hipoadosteronizm pierwotny lub hipopreninowy |
| — kwasice polekowe (diuramid) |
| Inne kwasice: |
| — kwasica wywołana biegunkami |
| — utrata HCO_3^- u chorego z ureterosigmoidostomią |
| — żywienie pozajelitowe |
| — kwasice polekowe (cholestyramina) |

Tabela 3. Uproszczona diagnostyka różnicowa trzech podstawowych kwasic cewkowych

| | pRTA, typ 2 | dRTA, typ 1 | RTA, typ 4 |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|-------------|
| K w surowicy | Zwykle obniżony | Zwykle obniżony | Podwyższony |
| pH moczu | < 5,5 | Zawsze > 5,5 | < 5,5 |
| LA mocz | Ujemna | Dodatnia | Dodatnia |
| Występowanie nefrokalcynozy | Rzadko | Często | Nie |
| Zapotrzebowanie na wodorowęglany | | | |
| [mEq/kg/d.] | > j 10–15 | 1–3 | Różnie |

LA — luka anionowa w moczu; LA = Na + K - Cl; pRTA — kwasica cewkowa proksymalna; dRTA — kwasica cewkowa dystalna

►► Najczęstszymi przyczynami wtórnej dRTA u osób dorosłych są choroby autoimmunologiczne przebiegające z hiper gammaglobulinemią ◀◀

W omawianym przypadku rozpoznano kwasicę cewkową dystalną — rozpoznanie to potwierdził test zakwaszania moczu (Wronga Daviesa) oraz prawidłowe frakcyjne wydalanie HCO_3^- . Kwasica cewkowa dystalna związana jest ze zmniejszoną zdolnością cewki dystalnej do wytworzenia i/lub utrzymania prawidłowego gradientu stężeń jonów wodorowych pomiędzy komórkami a światłem cewek.

Kwasice cewkowe u osób dorosłych najczęściej mają charakter wtórny. Najczęstszymi

mi przyczynami wtórnej dRTA u osób dorosłych są choroby autoimmunologiczne przebiegające z hiper gammaglobulinemią, takie jak zespół Sjögrena, toczeń rumieniowaty trzewny, reumatoidalne zapalenia stawów, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, *colitis ulcerosa*, krioglobulinemia, sarkoidoza czy autoimmunologiczne zapalenie tarczycy; 50% wszystkich przypadków dRTA u dorosłych to chorzy z zespołem Sjögrena [4]. Mechanizm powstawania uszkodzenia cewek nerkowych w tych chorobach nie jest do końca poznany — w kilku przypadkach SS udowodniono brak H-ATPazy w cewce dystalnej [5].

Zespół Sjögrena

Jest to przewlekła choroba autoimmunologiczna przebiegająca z zajęciem gruczołów zewnątrzwydzielniczych. Chorują głównie kobiety (M:K, 1:9) w średnim wieku. Występować może jako zespół pierwotny lub wtórny w przebiegu innych chorób autoimmunologicznych [6]. Zespół Sjögrena może przebiegać jako schorzenie narządowo swoiste, ograniczone do gruczołów egzokrynych, lub jako choroba układowa z zajęciem wielu narządów wewnętrznych [7]. Typowe objawy to suchość w jamie ustnej i bóle spojówek składające się na „zespół suchości” (*sicca complex* — xerostomia, xerophthalmia), związany z nieprawidłowym wydzielaniem śliny i łez. Inne objawy związane z gruczołami zewnątrzwydzielniczymi to łysienie, nasiloną próchnica zębów, objawy dysuryczne.

W przebiegu SS występuje również zajęcie wielu narządów i układów: nerek, płuc, śledziony, wątroby, tarczycy, szpiku, węzłów chłonnych, stawów i mięśni, naczyń (*vasculitis*, zespół Raynouda) oraz układu nerwowego (zmiany neuropsychiczne i obwodowa neuropatia) [4]. Zespołowi Sjögrena towarzyszą także różnego rodzaju choroby skórne, między innymi toczeń skórny, którego wystąpienie może wyprzedzać rozpoznanie SS lub pojawić się u osób z rozpoznaną wcześniej chorobą [8].

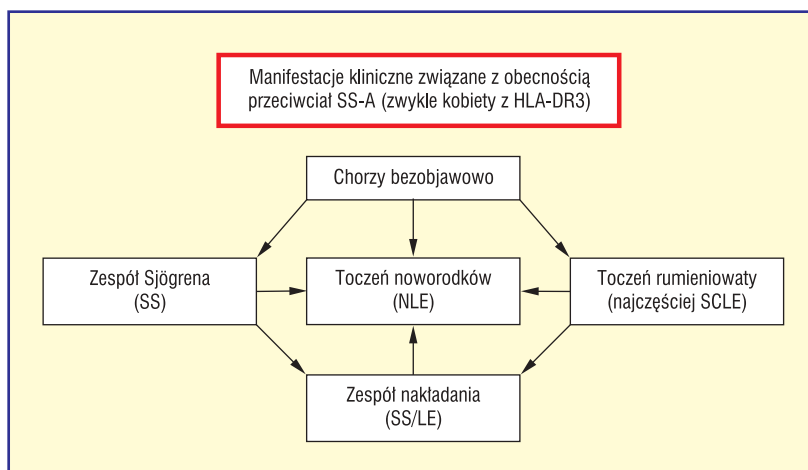
W badaniach immunologicznych charakterystyczna dla SS jest hiper gammaglobulinemia, występowanie przeciwciał SSA (anty-Ro) i SSB (anty-La) (50–80% chorych), podwyższone stężenie czynnika reumatoidalnego (75–90%), niedokrwistość normocytarna (25%), leukopenia (30%), podwyższone OB (90%), dodatni odczyn Coombsa (25%) [9]. Typową zmianą histologiczną w biopsji zajętych narządów wewnętrznych są ogniskowe

lub rozlane nacieki komórek jednojądrzastych — limfocytów i plazmocytów [6]. Charakterystyczna dla SS aktywacja komórek B prowadzi do powstania autoprzeciwciał i kompleksów immunologicznych, odpowiedzialnych m.in. za rozwój kłębuszkowego zapalenia nerek. W zespole Sjögrena występują często choroby limfoproliferacyjne — 40 razy częściej niż w populacji ogólnej chłoniaki z komórek B, opisano także występowanie chłoniaków łagodnych i zespołu pseudochłoniaka.

Zajęcie nerek w SS

Występuje często — u około 25–40% chorych, najczęściej zmiany dotyczą śródmiąszu i cewek, często przebiegają podklinicznie, ale mogą prowadzić do niewydolności nerek [1, 6]. W SS często występują tubulopatie: najczęściej kwasica cewkowa, moczówka nefrogenna lub zespół Fanconiego. Zaburzenia zakwaszania i/lub zagęszczania moczu występują u 1/3 chorych z SS [4], choć zwykle nie są to zaburzenia jawne klinicznie. Jedynie u części (9%) stwierdzić można objawy i odchylenia w badaniach laboratoryjnych świadczące o zajęciu nerek, takie jak poliuria, kamica, objawy hipokalemii (osłabienie, niedowład mięśni), nadciśnienie, białkomocz, erytrocyturia. W biopsji nerki w mikroskopie świetlnym stwierdza się nacieki komórek zapalnych w śródmiąszu. Komórkami nacieku zapalnego są głównie limfocyty, plazmocyty i histiocyty. Zmianom tym towarzyszyć mogą zaniki i włóknienie cewek [4]. Zmiany w kłębuszkach są rzadsze niż śródmiąszkowe, występują po dłuższym okresie trwania choroby.

W omawianym przypadku rozpoznano zespół Sjögrena, w wywiadzie chora podawała wystąpienie innego schorzenia związanego z przeciwciałami anti-Ro — tocznia skórno-



Rycina 5. Schorzenia związane z obecnością przeciwciał anti-Ro

roby związane z przeciwciałami anti-Ro pokazano na ryc. 5) [10]. Czynnikiem wyzwalającym ujawnienie się zespołu Sjögrena mogła być hormonalna terapia zastępcza.

WNIOSKI

1. Ciężka hipokaliemia objawia się osłabieniem, a w skrajnych przypadkach niedowładem mięśni. Jedną z przyczyn hipokalemii może być kwasica cewkowa.
2. Kwasica cewkowa występująca u dorosłych jest najczęściej schorzeniem wtórnym w przebiegu chorób immunologicznych.
3. Zespół Sjögrena jest często występującą kolagenozą, w przebiegu której spotyka się różnorodne uszkodzenie cewek nerkowych. Najczęściej są one nieme klinicznie, ale w niektórych przypadkach mogą prowadzić do powikłań (kamica, nefrokalcynoza), a nawet być groźne dla życia (ciężka hipokaliemia).

1. Ohtani H., Imai H., Kodama T. i wsp. Severe hypokalaemia and respiratory arrest due to renal tubular acidosis in a patient with Sjögren syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 2201–2203.
2. Curtis M.R. Renal Tubular Acidosis. Mechanism, Classification and Implications. *N. Engl. J. Med.* 1969; 281: 1405–1413.
3. Smulders Y.M., Frissen P.H.J., Slaats E.H., Silberbusch J. Renal tubular acidosis. Pathophysiology and Diagnosis. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 1629–1636.
4. Skopouli F.N. Kidney injury in Sjögren's syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16 (supl. 6): 63–64.
5. Bastani B., Haragsim L., Gluck S., Siamopoulos K.C. Lack of H-ATPase in distal nephron causing hypokalaemic distal RTA in a patient with Sjögren's syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10: 908–909.
6. Bacon N.C.M., Winearls C.G. The patient with chronic renal failure of unknown origin — don't forget Sjögren's syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11: 1645–1648.
7. Braun-Falco O., Plewig G., Wolf H.H., Burgdorf W.H.C. Sjögren Syndrome. In: *Dermatology. 2nd Edition* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg; 2000; 1184–1184.
8. McCauliffe D.P. Cutaneous diseases in adults associated with Anti-Ro/SS-A autoantibody production. *Lupus.* 1997; 6: 158–166.
9. von Mühlen C.A., Tan E.M. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Sem. Arthritis Rheum.* 1995; 24: 325–358.
10. Provost T.T., Watson R., Simmons-O'Brien E. Anti-Ro (SS-A) antibody positive Sjögren's/lupus erythematosus overlap syndrome. *Lupus.* 1997; 6: 105–111.

Piśmiennictwo