



# *Glomerulonefritis membranoproliferativa hipocomplementémica asociada a tiroiditis autoinmune*

M. Valentín, B. Bueno, E. Gutiérrez, A. Martínez, E. González, B. Espejo y A. Torres

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

## RESUMEN

*Se han descrito algunos casos de enfermedades glomerulares asociadas a trastornos tiroideos. La lesión descrita como más frecuente corresponde a una glomerulonefritis membranosa con síndrome nefrótico. Presentamos el caso de un varón de 67 años que desarrolló un síndrome nefrótico acompañado de un deterioro de la función renal, poco tiempo después del diagnóstico de hipotiroidismo secundario a una tiroiditis auto inmune. Durante su estudio, se detectaron títulos elevados de anticuerpo antitiroglobulina y antimitocondriales junto con valores de complemento descendidos. Con estos datos, se practicó una biopsia renal que mostró una glomerulonefritis membranoproliferativa con severa proliferación mesangial, patrón histológico no descrito previamente en la literatura, en relación a patología tiroidea. Se trató inicialmente con un choque de esteroides intravenosos, seguidos de prednisona oral durante tres meses, obteniéndose una excelente respuesta (mejoría de la función renal, descenso de la proteinuria y normalización del complemento).*

*Tres años después, el paciente sufrió una recaída similar, con datos de reactivación de la tiroiditis (descenso de hormonas tiroideas, elevación de anticuerpos antitiroideos) y reaparición del síndrome nefrótico con deterioro agudo de función renal. Una segunda biopsia renal mostró nuevamente un patrón de glomerulonefritis membranoproliferativa grave. Con esteroides en dosis altas se logró controlar de nuevo el proceso.*

*Se produjo una nueva recurrencia al año siguiente, introduciéndose micofenolato mofetil como terapia coadyuvante con disminución de la proteinuria y estabilización de la creatinina.*

Palabras clave: **Glomerulonefritis membranoproliferativa. Tiroiditis autoinmune.**

## MEMBRAN PROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS ASSOCIATED TO AUTOIMMUNE THYROIDITIS

### SUMMARY

*Several cases of glomerular disease have been associated to thyroid diseases. The most frequent lesion described is membranose glomerulopathy, presented as a nephrotic syndrom. Here we report a 67-year-old man who developed a nephrotic syndrome accompanied by rapid derangement of renal function shortly after the onset of a primary hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. High titers of circulating anti-thyroglobulin and anti-microsomal thyroid antigen antibodies were detected. Serum levels of C3 and C4 fractions of complement were markedly decreased. Renal biopsy showed a membranoproliferative glomerulonephritis with severe mesangial proliferation, a type of glomerular involvement non described previously in the literature, in relation with thyroid diseases. Four boluses of intravenous steroids were administered, followed by oral prednisone for three months. A dramatic recovery of renal function, together with normalization of urinary sediment, proteinuria decrease and normalization of serum complement were observed.*

*Three years later, the patient suffered from a similar event, with a positive response to steroids again. One year later, the patient had a new recurrence and was treated with mofetil michophenolate, improving his clinical situation.*

**Key words:** *Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN). Autoimmune thyroiditis.*

### INTRODUCCIÓN

Existen en la literatura algunos casos de trastornos glomerulares descritos en pacientes con enfermedades tiroideas diversas (tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves)<sup>1-19</sup>. La mayoría de ellos corresponden a glomerulonefritis membranosa<sup>1,2,4,6,8,14,15</sup>. La presentación clínica fue generalmente muy agresiva, con síndrome nefrótico y deterioro rápido de la función renal en la mayoría de los casos. No obstante, la mayoría de las descripciones son relativamente antiguas, no existiendo datos acerca del seguimiento a largo plazo de estos pacientes ni de la posible influencia favorable de tratamientos inmunosupresores.

En nuestro caso, el paciente desarrolla una glomerulonefritis membranoproliferativa hipocomplementémica con proteinuria masiva y un rápido deterioro de la función renal, asociada a tiroiditis autoinmune<sup>4,11</sup>. La respuesta clínica al tratamiento con esteroides fue excelente<sup>19-21</sup>, pero la evolución a largo plazo estuvo marcada por recidivas de la tiroiditis con reaparición del síndrome nefrótico y el deterioro de función renal, lo que se controló final-

mente con tratamiento combinado con esteroides y micofenolato mofetil<sup>21-24</sup>.

### CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 69 años con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento con nifedipino desde hace 7 años, enfermedad coronaria tipo angor inestable tratada con angioplastia y stent, ulcus duodenal e hipertrofia prostática en seguimiento por Urología.

El paciente ingresa para estudio de edema periorbitario y pretibial significativos. Durante los 6 meses previos al ingreso el enfermo había notado cansancio, letargia, intolerancia al frío, estreñimiento y voz ronca.

### Examen físico

Edema periorbitario importante. Presión arterial: 180/105 mmHg. Cabeza y cuello normales. Auscultación cardíaca: soplo sistólico II/VI en borde ester-

nal izquierdo. Auscultación pulmonar: murmullo vesicular conservado. Abdomen: sin alteraciones. Extremidades: edema (++) con fóvea hasta rodillas en ambos miembros inferiores.

### Pruebas complementarias

#### Hemograma:

Hb 12,4 g/dl, Htco 37%, leucocitos 5.600 (fórmula normal), plaquetas 208.000.

*Función renal:* creatinina sérica: 1,9 mg/dl, aclaramiento de creatinina 65 ml/min.

*Orina:* proteinuria 1,5-3 g/d.

*Bioquímica:* proteínas totales 6,4 g/dl, albúmina 3,4 g/dl, colesterol 347 mg/dl, triglicéridos 260 mg/dl, bilirrubina y transaminasas normales.

*Estudio inmunológico:* IgG 1.086 mg/dl, IgA 258 mg/dl, IgM 81 mg/dl, C3 63 mg/dl, C4 7 mg/dl, ANA, AntiDNA y Crioglobulinas negativas.

*Serología:* VHB, VHC, VIH negativos.

*Hormonas tiroideas:* TSH: 57,6 mU/l (c.n. 0,5-5 mu/l), T4 1,6 mg/dl (c.n. 6-13 mg/dl), T4 libre 0,3 ng/dl (c.n. 0,7-1,8 ng/dl), T3 41 ng/dl (c.n. 60-200 ng/dl), anticuerpos antitiroglobulinas 193 UI/ml (c.n. 0-100 UI/ml), anticuerpos antimicrosomales 153 UI/ml (c.n. 0-50 UI/ml).

### Evolución

Se estableció el diagnóstico de hipotiroidismo primario autoinmune iniciándose tratamiento sustitutivo con Levotiroxina oral y se decidió el alta tras doce días de estancia hospitalaria.

En los dos meses siguientes, el enfermo notó clara mejoría con desaparición de los síntomas previamente descritos: intolerancia al frío, estreñimiento y letargia. Sin embargo apareció un incremento evidente de la proteinuria con cifras: hipoproteinemia (4,2 g/dl), hypoalbuminemia (1,9 g/dl) y severa hiperlipidemia. Al mismo tiempo se apreció un progresivo deterioro de la función renal con creatinina sérica de 3,5 mg/dl y aclaramiento de creatinina de 20 ml/min junto con descenso de ambas fracciones del complemento (C3 35 mg/dl; C4: 5 mg/dl). Las hormonas tiroideas permanecieron en rango normal.

El paciente fue hospitalizado nuevamente objetivándose edema generalizado y tensión arterial: 180/110 mmHg. Ante esta evolución se decidió biopsia renal percutánea:

*Microscopía óptica:* Los glomérulos mostraban una marcada proliferación de células mesangiales con incremento de la matriz mesangial. Las paredes capilares estaban engrosadas por la interposi-

ción de células mesangiales y los glomérulos adoptaban una peculiar apariencia lobular. Las membranas basales de todos los glomérulos presentaban imágenes de doble contorno debido a la interposición mesangial.

*Inmunofluorescencia:* Depósitos glomerulares, granulares y parietales de IgG y C<sub>3</sub>, compatible con glomerulonefritis membrano-proliferativa.

Con estos hallazgos se inició tratamiento esteroideo con Metilprednisolona en bolos (4 dosis de 250 mg/día) continuándose posteriormente con Prednisona oral (1 mg/kg/día) durante un mes.

Tras estas medidas se produjo una importante mejoría de la función renal con descenso paulatino de la proteinuria. La dosis de prednisona se fue reduciendo progresivamente hasta ser suspendida a los tres meses de su inicio, momento en el que presentaba una creatinina sérica de 1,6 mg/ml y una proteinuria de 1,9 g/d.

A los seis meses del inicio del tratamiento su situación clínica era excelente con normotensión arterial, creatinina sérica de 1,2 mg/dl, aclaramiento de creatinina de 78 ml/min y proteinuria de 0,5 g/24 h; recibiendo tratamiento con nifedipino (20 mg/D) y levotiroxina (150 µg/d).

Tres años después presentó un nuevo brote de síndrome nefrótico completo y deterioro de la función renal, realizándose una segunda biopsia renal.

*Microscopía óptica* (figs. 1 y 2): Se objetiva algún glomérulo esclerosado. Mostrando el resto lobularidad del ovillo con aumento moderado de células

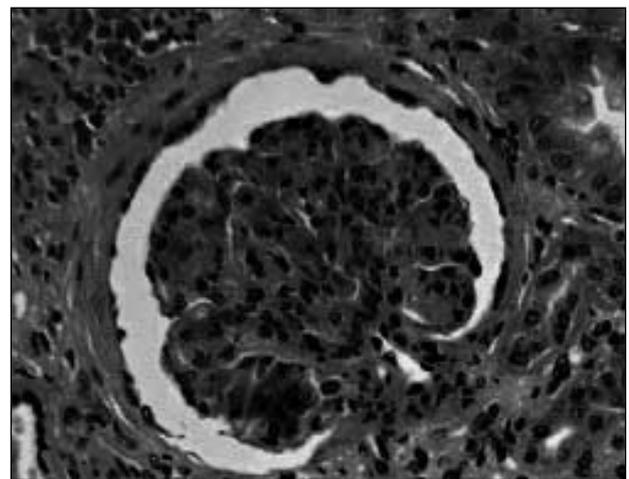


Fig. 1.—Biopsia renal. Hematoxilina-eosina: Glomérulo de aspecto lobulado, aumento de células mesangiales, incremento de la matriz. Intersticio fibrosis moderada e inflamación crónica.

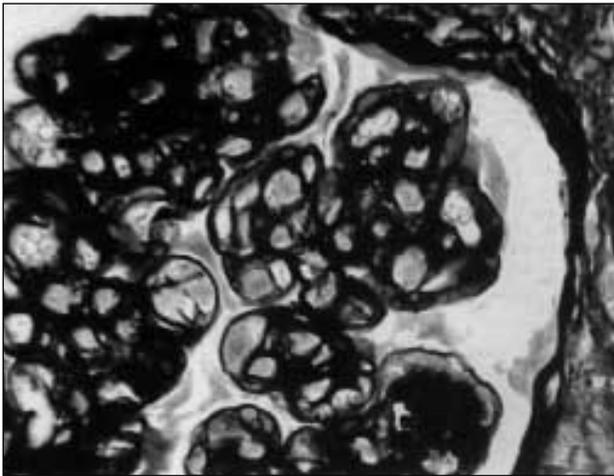


Fig. 2.—Biopsia renal. Tinción de plata: Incremento de la matriz y engrosamientos irregulares de paredes capilares. Imagen de doble contorno de la membrana basal.

mesangiales, incremento de la matriz y engrosamiento irregular de las paredes capilares con imagen de doble contorno en la tinción de plata. El intersticio muestra fibrosis moderada e inflamación crónica.

Inmunohistoquímica: Depósitos glomerulares granulares y parietales de IgG y C<sub>3</sub>.

Todo ello coincidió con un episodio de tiroiditis autoinmune demostrado por niveles bajos de T3 y

T4 a pesar del tratamiento sustitutivo adecuado y título de anticuerpos antitiroideos muy elevados. Como en el brote anterior presentó intensa hipocomplementemia de C3 y C4. Se instauró de nuevo tratamiento esteroideo a dosis de 1 mg/kg/d junto con aumento de la dosis de levotiroxina con buena respuesta clínica y mejoría de la función renal y descenso de la proteinuria.

Un año más tarde el paciente sufre un nuevo deterioro de la función renal (creatinina 2,6 mg/dl, aclaramiento de creatinina de 21 ml/min) con proteinuria de 8 g/d, hipercolesterolemia y descenso de ambas fracciones del complemento, acompañado de un nuevo brote de tiroiditis autoinmune. En esta ocasión, al tratamiento esteroideo se añade una dosis inicial de micofenolato mofetil de 0,75 g/d con mejoría significativa de la proteinuria y estabilidad de las cifras de creatinina, permitiendo disminuir rápidamente la dosis de esteroides. En la actualidad el paciente presenta la siguiente función renal: creatinina 1,8 mg/dl, aclaramiento de creatinina 60 ml/min, manteniendo tratamiento con micofenolato 500 mg/8 h y prednisona 10 mg/d (fig. 3).

## DISCUSIÓN

Los cuadros glomerulares asociados a enfermedades tiroideas representarían un ejemplo clínico paradigmático de enfermedades renales por inmunocomplejos<sup>1-19</sup>. De hecho, se han descrito lesiones glomerulares por inmunocomplejos en animales de experimentación a los que se inyecta tiroglobulina exógena<sup>26</sup>. Algunos autores<sup>11</sup> han sugerido que la incidencia de enfermedades glomerulares asociadas a trastornos tiroideos podría ser más alta de lo sospechado, encontrando proteinuria (aunque en rangos muy moderados) nada menos que en un 35% de una serie de pacientes con tiroiditis autoinmune y enfermedad de Graves. No obstante, el número de los casos descritos en la literatura de trastornos glomerulares bien estudiados asociados a enfermedades tiroideas es muy escaso. En los casos comunicados es característico un patrón de glomerulonefritis membranosa con depósito en las paredes capilares de complejos circulantes de antígenos tiroideos<sup>1,2,4-6,8,12,15</sup>. En estos casos el síndrome nefrótico ha sido la manifestación renal más característica con una aparición clínica próxima cronológicamente al diagnóstico del proceso tiroideo<sup>1,6,9</sup> aunque en ocasiones la proteinuria nefrótica y la glomerulonefritis membranosa se han detectado antes del diagnóstico de la tiroiditis<sup>12,13</sup>. Ploth y Becker<sup>1,5</sup> han observado una relación temporal entre el tratamiento con I<sup>131</sup>

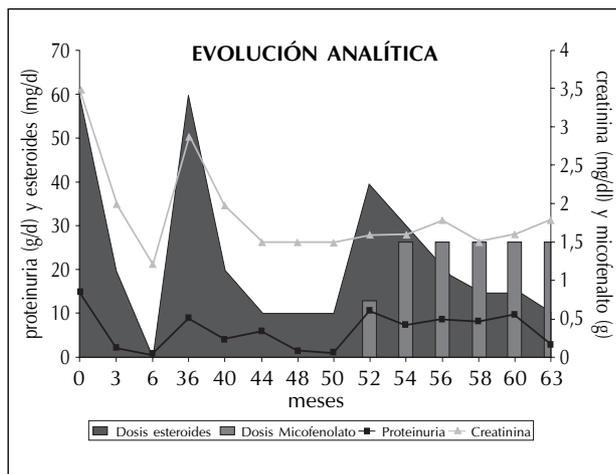


Fig. 3.—Evolución de creatinina y proteinuria y respuesta al tratamiento con esteroides y micofenolato: Se observa el descenso de proteinuria y mejoría de función renal con choques de esteroides y dosis de mantenimiento. Se describe respuesta a micofenolato y el menor requerimiento de esteroides.

para la enfermedad de Graves y el desarrollo de síndrome nefrótico sugiriendo que esta terapia puede provocar la liberación de antígenos tiroideos.

Nuestro paciente presentó un incremento progresivo de la proteinuria con desarrollo de un síndrome nefrótico completo. La base de este proceso se explica por una glomerulonefritis membrano-proliferativa, con intensa proliferación de células y matriz mesangial con interposición de las mismas en las paredes capilares, induciendo compromiso de la luz, adquiriendo los glomérulos una típica morfología lobular. Este tipo de glomerulonefritis membrano-proliferativa junto con el rápido y severo deterioro de la función renal no ha sido descrito previamente.

La coincidencia de episodios de tiroiditis autoinmune con brotes de glomerulonefritis membrano-proliferativa llevan a pensar que dichas glomerulonefritis son secundarias a los depósitos de complejos antitiroideos circulantes. Así la presencia de altos títulos de anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales junto con el descenso transitorio de ambas fracciones del complemento en paralelo con la aparición del síndrome nefrótico y el deterioro de la función renal apoya la patogénesis descrita<sup>7-11</sup>. Además de la peculiaridad de las lesiones histológicas (glomerulonefritis membrano-proliferativa grave objetivada en dos biopsias) encontradas, nuestro caso ofrece el interés de un seguimiento controlado durante años, que demuestra el influjo favorable del tratamiento inmunosupresor<sup>19-25</sup>, así como la tendencia a la recurrencia de estos procesos. Los dos primeros brotes fueron controlados con dosis altas de esteroides, pero tras la tercera recurrencia de la tiroiditis, síndrome nefrótico y rápido deterioro de función renal optamos por añadir mifofenolato mofetil al tratamiento con esteroides. Existen en la literatura referencias bibliográficas al empleo de este fármaco en entidades glomerulares<sup>21-24</sup> pero nunca antes se había utilizado en procesos glomerulares asociados a enfermedad tiroidea. Nuestra experiencia con el paciente descrito en este trabajo, cobra particular interés si consideramos que no existen datos en la literatura acerca de qué opciones terapéuticas son preferibles en casos semejantes. Solamente existen referencias acerca de un efecto favorable de la tiroidectomía radical en un paciente con un trastorno glomerular asociado a enfermedad de Graves<sup>27,28</sup>. Es posible que esta opción pueda estar indicada en casos que no se controlan con esteroides u otros inmunosupresores, o bien en pacientes con brotes continuados a pesar de tratamientos inmunosupresores, como sería el caso de nuestro paciente si presentara un nuevo brote en el futuro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Becker BA, Fenves AZ, Breslau NA: Membranous glomerulonephritis associated with Graves' disease. *Am J Kidney Dis* 33: 369-373, 1999.
2. Akikusa B, Kondo Y, Iemoto Y, Iesato K, Wakashin M: Hashimoto's thyroiditis and membranous nephropathy developed in progressive systemic sclerosis (PSS). *Am J Clin Pathol* 81: 260-263, 1984.
3. Masor JJ, Gal AA, LiVolsi VA: Hashimoto's thyroiditis associated with Wegener's granulomatosis. *Am J Med Sci* 308: 112-114, 1994.
4. Weetman AP, Pinching AJ, Pussell BA, Evans DJ, Sweny P, Rees AJ: Membranous glomerulonephritis and autoimmune thyroid disease. *Clin Nephrol* 15: 50-51, 1981 (letter).
5. Ploth DW, Fitz A, Schnetzler D, Seidenfeld J, Wilson CB: Thyroglobulin -anti-thyroglobulin immune complex glomerulonephritis complicating radioiodine therapy. *Clin Immunol Immunopathol* 9: 327-334, 1978.
6. Jordan SC, Johnson WH, Bergstein JM: Immune complex glomerulonephritis mediated by thyroid antigens. *Arch Pathol Lab Med* 102: 530-533, 1978.
7. Horvath F Jr, Teague P, Gaffney EF, Mars DR, Fuller TJ: Thyroid antigen associated immune complex glomerulonephritis in Graves' disease. *Am J Med* 67: 901-904, 1979.
8. Weber JP Jr, Cawley JP: Membranous glomerulopathy: thyroid antigen-antibody immune complex MGN. *J Kansas Med Soc* 82: 397-399, 1981.
9. O'Reagan, Fong JSC, Kaplan BS, DeChadarevian JP, Lapointe N, Drummond KN: Thyroid antigen-antibody nephritis. *Clin Immunopathol* 6: 341-346, 1976.
10. Jordan SC, Buckingham B, Sakai R, Olson D: Studies of immune-complex glomerulonephritis mediated by human thyroglobulin. *N Engl J Med* 304: 1212-1215, 1981.
11. Weetman AP, Tomlinson K, Amos N, Lazarus JH, Hall R, McGregor AM: Proteinuria in autoimmune thyroid disease. *Acta Endocrinol* 109: 341-347, 1985.
12. Mundlein E, Greten T, Ritz E: Graves' disease and sarcoidosis in a patient with minimal-change glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 11: 860-862, 1996.
13. Mundlein E, Greten T, Ritz E: Simultaneous relapse of minimal-change glomerulonephritis and Graves' disease. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1541, 1997 (letter).
14. Ara J, Reobert J, Mirapeix E: High prevalence of antithyroid antibodies in antiglomerular basement membrane antibody-mediate disease. *J Nephrol* 13 (1): 65-67, 2000.
15. Sato Y, Sasaki M, Kan R: Thyroid antigen-mediated glomerulonephritis in Graves' disease. *Clin Nephrol* 31 (1): 49-52, 1989.
16. Yorioka N, Taniguchi Y, Amimoto D: Clinicopathological study of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 52 (5): 293-296, 1999.
17. Westman KW, Bygren PG, Ericsson UB: Persistent high prevalence of thyroid antibodies after immunosuppressive therapy in subjects with glomerulonephritis. A prospective three-year follow-up study. *Am J Nephrol* 18 (4): 274-279, 1998..
18. Ogata S, Yorioka N, Tanji C: Two cases of hypothyroidism complicated by renal dysfunction. *Hiroshima J Med Sci* 49 (1): 93-6, 2000.
19. Nishiki M, Murakami Y, Yamane Y: Steroid-sensitive nephrotic syndrome, sarcoidosis and thyroiditis-a new syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 14: 2008-2010, 1999.
20. Contreras G, Roth D, Pardo V: Lupus nephritis: a clinical review for practicing nephrologists. *Clin Nephrol* 57 (2): 95-107, 2002.

M. VALENTÍN y cols.

21. Schwarz A: New aspects of the treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 12 (Supl. 17): S44-47, 2001.
22. Choi MJ, Eustace JA, Giménez LF: Micophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 61 (3): 1098-1114, 2002.
23. Miller G, Zimmerman R 3<sup>rd</sup>, Radhakrishnan J: Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 36 (2): 250-256, 2000.
24. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ Jr: Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 31 (2): 213-217, 1998.
25. Budde K, Fritsche L, Neumayer HH: Differing proteinuria control with cyclosporin and tacrolimus. *Lancet* 349: 330, 1997.
26. Weigle WO, Nakamura RK: Perpetuation of autoimmune thyroiditis and production of secondary renal lesions following periodic injections of aqueous preparations of altered thyroglobulin. *Clin Exp Immunol* 4: 645-657, 1969.
27. Horvath F Jr, Teague P, Gaffney EF: Thyroid antigen associated immune complex glomerulonephritis in Graves' diseases. *Am J Med* 67 (5): 901-904, 1979.
28. Pfaltz M, Hedinger CE: Abnormal basement membrane structures in autoimmune thyroid disease. *Lab Invest* 55 (5): 531-539, 1986.