

CASOS CLINICOS

Nefropatía membranosa asociada a tiroiditis autoinmune

P. Rodríguez, F. J. Gómez Campderá, M. S. García de Vinuesa, E. Niembro*, M. Rodríguez, J. Luño y F. Valderrábano

Servicios de Nefrología y *Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

RESUMEN

La asociación de la tiroiditis autoinmune con nefropatías glomerulares es poco común, siendo la nefropatía membranosa (NM) la más frecuente.

Presentamos dos pacientes diagnosticados de NM por un síndrome nefrótico en el estudio del cual pudimos demostrar positividad de anticuerpos antitiroideos. Uno de los pacientes había sido diagnosticado unos meses antes de hipotiroidismo y en el segundo la determinación se obtuvo a los 10 años del diagnóstico de NM.

Como conclusión, una patología tiroidea debe excluirse siempre en el estudio etiológico de una NM, incluyendo anticuerpos antitiroideos, ya que esta asociación puede estar subestimada

Palabras clave: Nefropatía membranosa. Tiroiditis autoinmune. Anticuerpos Antitiroglobulina. Anticuerpos antimicrosomales.

MEMBRANOUS NEPHROPATHY ASSOCIATED WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

SUMMARY

The association of autoimmune thyroiditis and glomerular diseases is not very frequent but the most common association is with membranous nephropathy.

In this paper we report two patients with membranous nephropathy and nephrotic syndrome in whom we could demonstrate positive titres of antithyroid antibodies.

One of the cases had been diagnosed as membranous nephropathy some months before the clinical development of hypothyroidism and in the other patient the thyroiditis was diagnosed after ten years of the evolution of membranous nephropathy. This suggests that membranous nephropathy and autoimmune thyroi-

Recibido: 3-VI-96.
En versión definitiva: 20-VIII-96.
Aceptado: 20-VIII-96.

Correspondencia: Dra. R. Rodríguez.
Servicio de Nefrología.
HGU Gregorio Marañón.
C/. Dr. Esquerdo, 46.
28007 Madrid.

ditis may not be a casual association and could reflect screening for antithyroid antibodies in patients with membranous nephropathy. The frequency of this association may be underestimated.

Key words: Membranous nephropathy. Autoimmune thyroiditis. Antithyroglobulin antibodies. Antimicrosomal antibodies

INTRODUCCION

La nefropatía membranosa (NM) es una nefropatía glomerular caracterizada morfológicamente por la existencia de depósitos inmunes subepiteliales a lo largo de la membrana basal glomerular, en ausencia de proliferación mesangial. Es la glomerulonefritis (GN) que con más frecuencia causa un síndrome nefrótico en los adultos, siendo poco habitual en la edad infantil. La máxima incidencia ocurre en la quinta-sexta década de la vida, existiendo un claro predominio en los varones^{1,2}.

En su patogenia intervienen factores genéticos y ambientales. Puede existir alteración de la inmunidad celular (descenso de linfocitos T4 y elevación de los T8) y disminución de la síntesis de inmunoglobulinas³.

Tres mecanismos etiopatogénicos han sido implicados⁴:

1. Depósito de inmunocomplejos circulantes (ICC) a lo largo de la membrana basal glomerular (MGB).

2. Formación *in situ* de inmunocomplejos (IC) en la MBG: Reacción de un anticuerpo circulante (ACC) con un antígeno (Ag) estructural de la MBG.

3. Reacción de un ACC frente a antígenos extrínsecos (no glomerulares), pero con afinidad bioquímica o electrostática por la MBG.

Clínicamente se caracteriza por la existencia de proteinuria, que suele ser en rango nefrótico y frecuentemente asociada a edemas. Habitualmente aparece microhematuria, siendo rara la hematuria macroscópica, y no suele acompañarse de hipertensión arterial en ausencia de insuficiencia renal. El curso clínico es variable, pudiendo producirse desde remisiones espontáneas a la evolución progresiva a la insuficiencia renal terminal^{1,5}.

En la mayor parte de los casos es idiopática, pero en un porcentaje que oscila entre el 15-40%, según las distintas series publicadas^{2,6-11}, es posible encontrar causas que determinen su aparición. La causa más frecuente son los fármacos, seguidos de procesos neoplásicos e infecciones. Existen otras causas que pueden asociarse a esta nefropatía, aunque con una frecuencia mucho menor a las descri-

tas, entre las que se encuentran otras enfermedades autoinmunes (LES, S. de Sjögren, etc.)^{1,2,6}.

Recientemente hemos tenido ocasión de diagnosticar dos casos de NM asociada a tiroiditis autoinmune, lo que justifica este trabajo.

CASOS CLINICOS

Caso 1

Paciente de 61 años que es remitida a nuestra consulta por presentar en los dos últimos meses, aumento progresivo de edemas en miembros inferiores y por el hallazgo de proteinuria en analítica realizada por su médico de cabecera. Tres meses antes, había sido diagnosticada de hipotiroidismo y desde entonces seguía tratamiento con tiroxina.

Su tensión arterial era normal y la exploración física sólo mostraba como hallazgo de interés, la existencia de edemas maleolares y pretibiales con fovea.

En las determinaciones analíticas destacaban: urea, 54 mg/dl; creatinina, 1,1 mg/dl; proteínas totales, 4,8 g/dl (albúmina, 44%); colesterol, 586 mg/dl. T4, 1 mg/dl (valores normales, 1-4 mg/dl); TSH, 8,7 mcU/ml (normal hasta 4,5 mcU/ml). Proteinuria de 3,5 g/24 horas. El sedimento urinario mostró la existencia de 8-10 leucocitos/campo, 6-8 hematíes/campo y escasos cilindros granulosos. El aclaramiento de creatinina era de 76 ml/min.

El estudio inmunológico realizado (ANA, ANCA, ICC, inmunoglobulinas, complemento, crioglobulinas) no aportaba datos patológicos. Los marcadores de virus de hepatitis B y C fueron negativos. Los marcadores tumorales (alfa-fetoproteína, antígeno carcinoembrionario y CA125) eran normales.

La biopsia renal percutánea mostró en la microscopia óptica ausencia de hiper celularidad e incremento difuso del grosor de la membrana basal glomerular, con depósitos fucsínófilos con el Masson. Mediante técnicas de inmunofluorescencia se observaba una fijación difusa de IgG, según un patrón granular de distribución subepitelial, y en menor proporción C3, C1Q e IgM con el mismo patrón, hallazgos diagnósticos de nefropatía membranosa en estadio II (fig. 1).

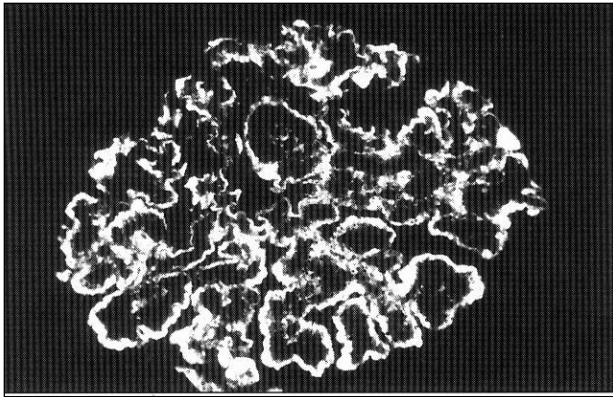


Fig. 1.—Inmunofluorescencia directa (suero anti-IgG X 400). Depósitos granulares difusos subepiteliales (NM estadio II).

Los anticuerpos antimicrosomales resultaron positivos a título de 1/1.600.

En la actualidad, a pesar del tratamiento sustitutivo hormonal, mantiene un SN persistente con función renal conservada y un título elevado de anticuerpos antimicrosomales de 1/6.400.

Caso 2

Varón de 62 años. Hace diez años acudió a nuestra consulta por presentar edemas en miembros inferiores. Se detectó la existencia de proteinuria en rango nefrótico (12 g/24 h). La función renal en este momento era normal. Se realizó biopsia renal percutánea, que demostró en microscopia óptica engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular con ausencia de hiper celularidad y datos de neofrogiosclerosis en fase benigna y en inmunofluorescencia una fijación difusa de IgG según un patrón granular subepitelial y en menor proporción fijación de C3 e IgM con el mismo patrón, hallazgos diagnósticos de una nefropatía membranosa en estadio I.

Todos los estudios realizados con objeto de determinar una posible causa que hubiera condicionado su aparición resultaron normales o negativos. Dichos estudios incluyeron ANA, anti-DNA, ICC, Igs, complemento, marcadores virales y tumorales. En las pruebas analíticas solicitadas en su última revisión se incluyó la determinación de Ac. antitiroideos: Ac. antitiroglobulina y Ac. antimicrosomal que resultaron positivos a título de 1/100 y 1/25.600, respectivamente.

En la actualidad mantiene proteinuria en rango nefrótico sin SN bioquímico, datos de insuficiencia renal crónica moderada (Cr_s 3 mg/dl) con normofunción tiroidea. Durante estos años no han existido cambios ni en la exploración física ni en la historia clínica sugestivos de patología tiroidea.

DISCUSION

La asociación de patología tiroidea y glomerulonefritis es un hallazgo poco frecuente, pero descrito en la literatura médica¹²⁻¹⁴. Presentamos dos casos de NM asociada a tiroiditis autoinmune: una mujer de 61 años, diagnosticada previamente de hipotiroidismo, y un varón de 62 años sin clínica previa de enfermedad tiroidea, pero en el que hemos detectado la existencia de anticuerpos antitiroideos.

Es un hecho conocido que este tipo de tiroiditis, que predomina en la mujer en la edad media de la vida, puede asociarse a otras enfermedades de naturaleza autoinmune, entre las que pueden incluirse algunas glomerulonefritis, siendo la NM la forma histológica hallada más frecuentemente¹⁴. Constituye el 2-3% de las formas secundarias de NM², un 2,5% en nuestra serie (2 de 81 casos de NM), aunque puede asociarse a otras lesiones glomerulares como la GN proliferativa mesangial y la GN aguda con humps¹⁴. En la mayor parte de los casos publicados, la afectación glomerular consistía en depósitos difusos de IGG y C3, localizados en la vertiente externa de la MBG, asociados a veces a proliferación endocapilar o a depósitos endomembranosos segmentarios¹²⁻¹⁵. En casi todos los casos se demostró la existencia de Ac antitiroglobulina asociados o no a Ac antimicrosomales; sólo de forma inconstante se hallaron ICC.

El mecanismo de aparición de una GN en las enfermedades tiroideas autoinmunes, con Ac antitiroglobulina está basado en el modelo experimental de Weigle¹⁶. En este modelo, la GN parece ligada a la presencia de complejos tiroglobulina-antitiroglobulina; esto sugiere, tal como había sido indicado por distintos autores^{12, 14, 15}, la existencia de una relación patogénica directa entre ambas entidades.

La tiroiditis autoinmune se caracteriza por la existencia de títulos elevados de anticuerpos frente a determinadas estructuras tiroideas: anticuerpos antimicrosomales y antitiroglobulina; en los pacientes con NM asociada, es posible demostrar además, la existencia de tiroglobulina y/o antígeno microsomal en los depósitos glomerulares; sin embargo, los ICC rara vez son positivos, como sucedía en nuestros dos casos, y el complemento suele permanecer normal, lo que hace pensar que los complejos inmunes podrían formarse *in situ* en el riñón¹⁵.

La latencia clínica de la tiroiditis autoinmune, que puede permanecer durante mucho tiempo en una situación de hipotiroidismo subclínico, de hecho constituye la causa más frecuente de este trastorno¹⁷ determina que el diagnóstico de NM preceda en ocasiones al descubrimiento de la tiroiditis. Nuestro caso número dos fue diagnosticado de NM diez años

antes de que se demostrara la positividad de los anticuerpos antitiroideos, y durante este tiempo, su nefropatía fue considerada erróneamente como idiopática.

La gran mayoría de los pacientes con un síndrome nefrótico son eutiroides a pesar de las pérdidas urinarias, existen mecanismos compensadores que mantienen la TBG y la T4 dentro de límites normales¹⁸. Un hipotiroidismo obliga a descartar una tiroiditis autoinmune mediante la determinación de anticuerpos antitiroideos.

La evolución de la GN tras el tratamiento de la patología tiroidea es mal conocida y variable. Se han descrito casos de desaparición de la proteinuria tras el tratamiento sustitutivo hormonal, pero no siempre ocurre así e incluso puede que el desarrollo de la GN ocurra tras el tratamiento de la enfermedad tiroidea en fase de eutiroidismo clínico.

Nuestro caso número 1 recibe, desde hace casi 2 años, tratamiento sustitutivo hormonal, manteniendo un SN persistente y niveles elevados de anticuerpos antitiroideos. El caso número 2 no ha recibido tratamiento hormonal por normofunción tiroidea, pero reúne criterios de mal pronóstico de su nefropatía (sexo varón, edad avanzada) y presenta datos de IR, como se observa en la historia natural de la NM^{3,5}.

Finalmente aconsejamos, tal como ya habían hecho otros autores^{6,14}, la búsqueda sistemática de patología tiroidea, incluyendo la determinación de anticuerpos antitiroideos, en todo paciente diagnosticado de NM aparentemente idiopática. Esta asociación puede estar subestimada.

Bibliografía

- Honkanen E, Törnroth T y Grönhagen-Riska C: Natural history, clinical course and morphological evolution of membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* (suppl 1) 35-41, 1992.
- Glasscock RJ: Secondary membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* (suppl 1) 64-71, 1992.
- Zucchelli P y Pasquali S: Membranous nephropathy. En Cameron S, Davison AM, Grünfeld JP, Kerr D y Ritz E (eds). Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford Medical Publications. Oxford, vol. 1, pp. 370-388, 1992.
- Cameron JS: Pathogenesis and treatment of membranous nephropathy. *Kidney Int* 15, 88-103, 1992.
- Davison AM; Cameron JS, Kerr DNS, Ogg CS y Wilkinson RW: The natural history of renal function in untreated idiopathic membranous glomerulonephritis in adults. *Clin Nephrol* 22, 61-67, 1984.
- Cahen R, François B, Trolliet P, Gilly J y Parchoux B: A etiology of membranous glomerulonephritis: A prospective study of 82 adult patients. *Nephrol Dial Transplant* 4: 172-180, 1980.
- Row PG, Cameron JS, Turner DR, Evans DH, White BH, Ogg CS, Chantler C y Brown CB: Membranous nephropathy. Long-term follow-up and association with neoplasia. *Q J Med* 44: 207-239, 1975.
- Chavaz A, Mignon F, Morel-Maroger L y Richet G: Glomérulites extramembraneuses. A propos de 92 observations. *Schweiz Med Wochenschr* 107: 899-907, 1977.
- Noel LH, Zanetti M, Droz D y Barbanel C: Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. *Am J Med* 66: 82-90, 1979.
- Zech P, Colon S, Pointet P, Deteix P, Labeeuw M y Letienne P: The nephrotic syndrome in adults aged over 60: etiology, evolution and treatment of 76 cases. *Clin Nephrol* 18: 232-236, 1982.
- Kingswood JC, Banks RA, Tribe R, Owen-Jones J y MacKenzie JC: Renal biopsy in the elderly: clinicopathological correlations in 143 patients. *Clin Nephrol* 22: 183-187, 1984.
- Weetman AP, Pinching AJ, Pussell BA y cols.: Membranous glomerulonephritis and autoimmune thyroid disease. *Clin Nephrol* 15: 50-51, 1981.
- Horikoshi T, Tamura J, Kaneko Y, Maezawa A, Kanai H, Kaji T, Matsushima T, Sawamura M, Murakami H, Yano S, Kubota K y Naruse T: Membranous Nephropathy associated with chronic thyroiditis. *Nephron* 63: 246, 1993.
- Verger MF, Droz D y Vantelon J: Maladies thyroïdiennes autoimmunes associées à une néphropathie glomérulaire. *Presse Med* 12: 83-86, 1983.
- Jordan SL, Buckingham B, Sakai R y Olson D: Studies of immune complex glomerulonephritis mediated by human thyroglobulin. *N Eng J Med* 304: 1212-1215, 1981.
- Weigle WO y Nakamura RM: Perpetuation of autoimmune thyroiditis and production of secondary renal lesions following periodic injections of aqueous preparations of altered thyroglobulin. *Clin Exp Immunol* 4: 645-653, 1969.
- Surks M y Ocampo E: Subclinical thyroid disease. *Am J Med* 100: 217-223, 1996.
- Vaamonde CA y Michael UF: El riñón en las enfermedades del tiroides. En WN Suki y G Eknoyan (eds). *Patología renal en las enfermedades sistémicas* (edición española). Edic DOYMA. Barcelona, pp. 329-380, 1984.