

## Desarrollo de Síndrome nefrótico en paciente con Tiroiditis de Hashimoto

### Development of nephrotic syndrome in a patient with Hashimoto's Thyroiditis

Gianfranco Tomarelli R.<sup>a</sup>, Camila Ampuero A.<sup>a</sup>, Pilar Hevia J.<sup>b</sup>,  
Alejandro Donoso F.<sup>a</sup>, Daniela Arriagada S.<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Paciente Crítico Pediátrico. Hospital Clínico Dra. Eloísa Díaz I. La Florida. Santiago. Chile.

<sup>b</sup>Hospital San Juan de Dios. Santiago. Chile.

Recibido: 7 de septiembre de 2021; Aceptado: 17 de enero de 2022

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La aparición de proteinuria como manifestación de compromiso renal secundario ocurre en el 10 a 30% de los casos de tiroiditis autoinmune.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Reportar y recordar la existencia de esta complicación, revisando los diferentes mecanismos fisiopatológicos involucrados.

#### Resumen

El desarrollo de un síndrome nefrótico en concomitancia con una tiroiditis de Hashimoto es una asociación infrecuente en la edad pediátrica. **Objetivo:** Reportar una complicación infrecuente de la tiroiditis autoinmune, como es la aparición de un síndrome nefrótico. **Caso Clínico:** Paciente de 10 años que se presenta con síndrome nefrótico y bocio. Se pesquiza antecedente de tiroiditis autoinmune e hipotiroidismo no tratado. Se inicia terapia corticoidal y hormonal de sustitución (levotiroxina), logrando buena respuesta clínica y de laboratorio. **Conclusión:** La tiroiditis autoinmune impacta en la fisiología renal a través de mecanismos inmunológicos y no inmunológicos. Paralelamente, la repercusión renal puede afectar la función tiroidea. La importancia de la presente comunicación radica en reportar una complicación infrecuente de la tiroiditis autoinmune, como lo es la aparición de síndrome nefrótico.

#### Palabras clave:

Síndrome Nefrótico;  
Hipotiroidismo;  
Tiroiditis;  
Hashimoto

#### Abstract

The development of nephrotic syndrome in concomitance with Hashimoto's thyroiditis is an infrequent association in the pediatric age. **Objective:** To report an infrequent complication of autoimmune thyroiditis, such as the appearance of nephrotic syndrome. **Clinical Case:** A 10-year-old

#### Keywords:

Nephrotic Syndrome;  
Hypothyroidism;  
Thyroiditis;  
Hashimoto

patient presenting with nephrotic syndrome and goiter. A history of autoimmune thyroiditis and untreated hypothyroidism was detected. Corticosteroid and hormone replacement therapy (levothyroxine) is started, achieving a good clinical and laboratory response. **Conclusion:** Autoimmune thyroiditis impacts renal physiology through immunological and non-immunological mechanisms. At the same time, renal repercussions can affect thyroid function. The importance of this communication lies in reporting an infrequent complication of autoimmune thyroiditis, such as the appearance of nephrotic syndrome.

## Introducción

La tiroiditis de Hashimoto es una patología autoinmune crónica infrecuente en la infancia, presentándose habitualmente durante la adolescencia<sup>1</sup>. Las complicaciones descritas más frecuentemente son el desarrollo de hipotiroidismo, hipovitaminosis D<sup>2</sup> y ocasionalmente crisis tirotóxica<sup>3</sup>. Asimismo, se ha evidenciado asociación con otras enfermedades autoinmunes<sup>4</sup>, como pancreatitis autoinmune, síndrome de Sjögren<sup>5</sup> y encefalopatía respondedora a corticoides<sup>6</sup>.

La condición de hipotiroidismo genera un efecto sobre la fisiología renal, ya sea de forma directa<sup>7</sup> o indirecta, siendo esta última por medio de su acción sobre la hemodinamia sistémica y local<sup>8,9</sup>.

El compromiso renal con existencia de proteinuria en la tiroiditis autoinmune no es infrecuente, ocurriendo entre un 10 a 30% de los casos, mejorando además al instaurar tratamiento de la patología tiroidea. No obstante, la glomerulopatía asociada no es un hallazgo frecuente de observar. En el paciente pediátrico la coexistencia de patología tiroidea autoinmune con síndrome nefrótico (SN) ha sido muy ocasionalmente reportada<sup>10</sup>.

Se comunica el caso de una niña de 10 años con tiroiditis autoinmune de Hashimoto, sin tratamiento previo, quien presentó SN, con buena respuesta a terapia esteroidea. El objetivo de este reporte es describir la asociación entre tiroiditis de Hashimoto y SN, revisando brevemente los posibles mecanismos fisiopatológicos involucrados en la interacción entre riñón y tiroides.

## Caso Clínico

Paciente de sexo femenino de 10 años, sin historia familiar de enfermedad tiroidea, portadora de bocio diagnosticado a los 9 años (ecografía tiroidea con signos compatibles de tiroiditis crónica) con presencia de anticuerpos antitiroideos positivos. Sin tratamiento al momento del ingreso hospitalario. Consultó por orina de aspecto espumoso de 5 días de evolución, asociado a dolor abdominal, vómitos profusos y diarrea. Evolucionó con edema palpebral y de extremidades, dis-

minución de la diuresis, decaimiento y fiebre de 38° C el día previo a su ingreso. Al momento de su evaluación en el servicio de urgencia destacó una paciente con edema palpebral bilateral y pretibial, con bocio evidente (indoloro y sin nódulos palpables) y presencia de soplo sistólico eyectivo en foco pulmonar IV/VI sin irradiación. Resto del examen sin alteraciones de significancia. Presión arterial 120/78 mmHg (percentil 95), temperatura 38,1°C, peso: 33.9 Kg, talla: 131,5 cm (p7), IMC 19,8 (p83).

Dentro de sus exámenes de admisión destacaron examen de orina completa con proteinuria +++, sin bacterias, sin nitritos, leucocitos 7 cel/uL (VN: 0-10 cel/uL), eritrocitos 4 cel/uL (VN: 0-15 cel/uL), índice proteinuria/creatininuria (IPC) 2 mg/mg, proteínas totales de 3.8 g/dL, hipoalbuminemia de 2,1 g/dL, hipercolesterolemia de 416 mg/dL, hipertrigliceridemia de 127 mg/dL y creatinina plasmática de 0,46 mg/dL (aclaramiento de creatinina calculado por fórmula de Schwartz: 125 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Gases venosos, electrolitos plasmáticos y hemograma dentro de rangos normales. En cuanto al estudio inmunológico destacó: inmunoglobulina A 181 mg/dL (VN 45-236), inmunoglobulina M 131 mg/dL (VN 52-242), inmunoglobulina G 208 (VN 608-1572) mg/dL, C3 125 mg/dL (VN 80-150), C4 37,3 mg/dL (VN 12-36). Ecografía renal normal. Se ingresó a la paciente con diagnóstico de SN y tiroiditis autoinmune.

En el contexto de SN se inició tratamiento con prednisona (60 mg/m<sup>2</sup>/día), con buena respuesta, logrando fundir edema y disminuir progresivamente la proteinuria hasta alcanzar rangos normales previo al egreso (IPC de egreso: 0.09, a los 6 días).

Del punto de vista de función tiroidea su estudio mostró hormona tiroestimulante (TSH) 4,4 UI/ml (VN: 0,67-4,16 UI/ml), tiroxina (T<sub>4</sub>) libre 0,80 ng/dL (VN: 0,86-1,4 ng/dL), anticuerpos antiperoxidasa (Anti Tpo) 120 U/ml (VN: 0-60 U/ml), anticuerpos antitiroglobulina (Anti-Tg) 82 U/ml (VN: 0-60 U/ml), por lo que se inició terapia de sustitución con levotiroxina (25 mcg/día). La ecografía tiroidea describió tiroides de tamaño normal con leve aumento de vascularización difusa al Doppler, sin lesiones focales sólidas ni quísticas, siendo estos hallazgos sugerentes de tiroiditis. Resto del estudio (PCR para SARS CoV-2,

anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos, anticuerpos anti nucleares, anticuerpos anti DNA, anticuerpos anti estreptolisina O, anticuerpos anticardiolipinas, anticuerpos anti mieloperoxidasa y anticuerpos anti proteinasa 3) resultó negativo.

A los 6 días de ingresada la paciente se encontraba en buenas condiciones, siendo dada de alta con prednisona (60 mg al día) y levotiroxina (25 ucg al día). En el seguimiento a los 12 meses la paciente se encontraba asintomática, con su patología tiroidea bajo control (TSH 1,11 UI/ml) con tratamiento de sustitución. No ha presentado recaídas del SN (examen de orina sin proteinuria y creatinina 0,44 mg/dL).

## Discusión

En el caso previamente expuesto, pese a que no se realizó estudio histológico, el comportamiento corticosensible del SN, podría ser sugerente de una histología tipo cambios mínimos. En pacientes pediátricos la coexistencia de hipotiroidismo primario ocasionado por tiroiditis autoinmune y SN por cambios mínimos es poco frecuente de encontrar.

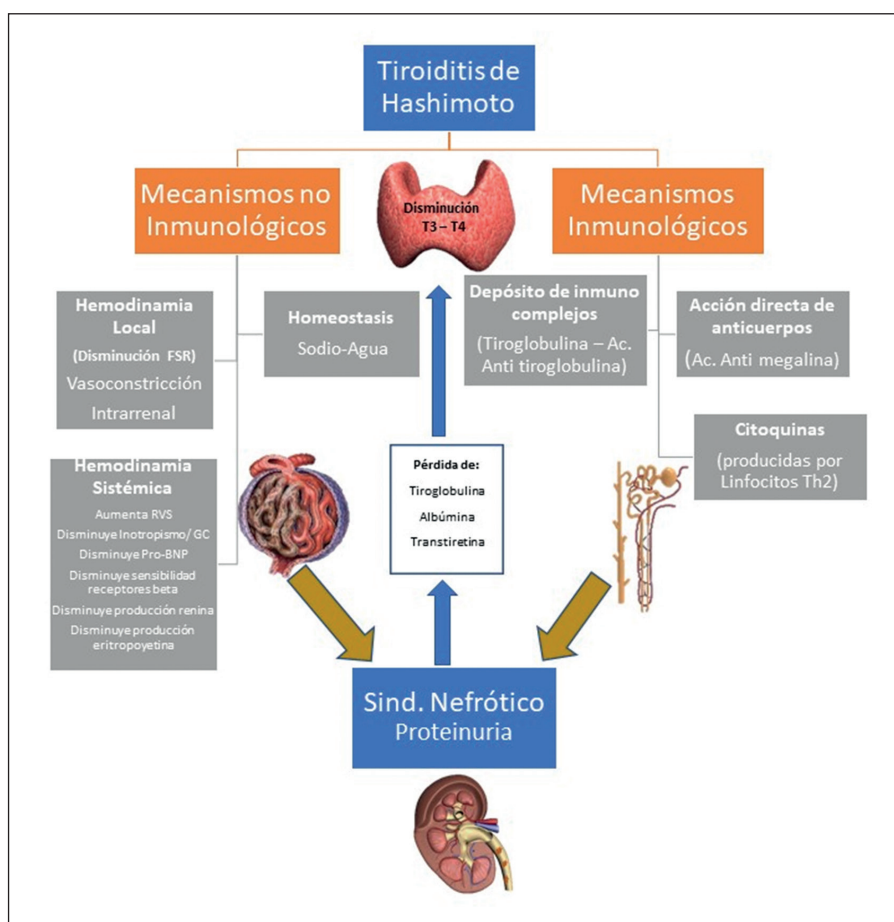
Es en la población adulta donde habitualmente se ha señalado esta asociación, aunque usualmente el SN obedece a una enfermedad sistémica<sup>11</sup>.

Existen diversas enfermedades autoinmunes sistémicas u órgano específicas relacionadas con la tiroiditis de Hashimoto como lo son la sarcoidosis<sup>12</sup> y el vitiligo<sup>13</sup>, presentándose habitualmente en forma sucesiva<sup>14</sup>, y muy ocasionalmente en forma simultánea<sup>10</sup>.

También se puede desarrollar, en forma muy inusual, edema y proteinuria en relación a la fase tirotóxica de una tiroiditis autoinmune en el paciente pediátrico<sup>15</sup>.

Dentro de los hallazgos histológicos glomerulares que más se asocian a enfermedad tiroidea autoinmune se encuentra la glomerulopatía membranosa, nefropatía por Inmunoglobulina A y glomerulosclerosis focal y segmentaria, mientras que la enfermedad de cambios mínimos es mucho menos frecuente, lo que también puede estar subestimado, considerando que a los pacientes con síndrome nefrótico corticosensible no se les realiza estudio histológico<sup>16,17,18</sup>.

La enfermedad glomerular inmunomediada en la tiroiditis de Hashimoto sería causada por mecanismos inmunológicos y no inmunológicos (figura 1). Dentro



**Figura 1.** Esquema sobre los mecanismos fisiopatológicos que participan en la interacción entre riñón y tiroiditis de Hashimoto. FSR: Flujo sanguíneo renal, RVS: Resistencia vascular sistémica, GC: Gasto cardíaco, Pro-BNP: Péptido natriurético auricular, Ac.: Anticuerpo.

de los primeros se encuentra el depósito de inmuno-complejos formados por tiroglobulina y anticuerpos anti tiroglobulina a nivel glomerular<sup>19</sup>, (mecanismo principalmente descrito para la nefropatía membranosa) como también por la acción directa de anticuerpos contra ciertos epítomos de antígenos glomerulares y tubulares. Uno de estos epítomos es la megalina, proteína que es expresada tanto en los tirocitos como en las células del tubulo proximal. La ruptura de la tolerancia inmune hacia este autoantígeno (siendo este un mecanismo descrito a nivel experimental), podría ocasionar una respuesta inmune contra los podocitos<sup>20</sup>. Además, tras producirse una activación anómala de los linfocitos B y T ante antígenos tiroideos<sup>21,22</sup>, se activa la producción de citoquinas (por los linfocitos Th2) capaces de alterar la barrera de filtración glomerular a través de complejos mecanismos<sup>13,22</sup>.

En cuanto a los mecanismos no inmunológicos, obedecen al efecto que presenta la disminución de la acción de las hormonas tiroideas a este nivel, las cuales presentan un rol en la hemodinamia renal, afectando tanto la función glomerular (velocidad de filtración glomerular, VFG) como tubular (homeostasis del sodio y agua)<sup>23</sup>. El hipotiroidismo puede afectar la VFG por su acción inótrupo negativo, ocasionando además, disminución de la secreción del péptido natriurético auricular y eritropoyetina<sup>9</sup>. Además, al aumentar la resistencia vascular periférica (por ausencia de efecto vasodilatador de T3 sobre la célula muscular lisa vascular)<sup>24</sup>, disminuye el flujo sanguíneo renal y la VFG, activándose el sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumentando la reabsorción tubular de sodio y agua.

Por otra parte, los niveles de T3 y T4 libre regulan la expresión del gen de la renina por medio de la respuesta beta adrenérgica. Además, existe una disminución de la sensibilidad a los estímulos beta adrenérgicos, por lo que esto podría afectar la producción de renina<sup>8,25</sup>.

Referente a la función tubular, la tiroxina libre influye sobre la expresión de ciertos transportadores y canales iónicos, como la bomba Na/K ATPasa y transportadores de Na/H y calcio, lo que se traduce en alteración del manejo renal de sodio y agua, con desarrollo de hiponatremia por disminución de excreción de agua libre, aumento de la fracción excretada de sodio y disminución de la capacidad de concentración urinaria<sup>20,26</sup>.

En pacientes con síndrome nefrótico, al producirse pérdida urinaria de las principales proteínas transportadoras (tiroglobulina, transtiretina y albúmina), se puede desencadenar o exacerbar un hipotiroidismo ya existente, requiriendo un aumento de dosis de levotiroxina. La consecuencia clínica de esta pérdida urina-

ria es el aumento de la dosis de levotiroxina necesaria para disminuir los niveles de TSH<sup>27</sup>. Cabe señalar que algunos pacientes pueden permanecer eutiroideos por el aumento compensatorio de la TSH.

Respecto al tratamiento a efectuar existen reportes de casos pediátricos en que hay descenso en las cifras de anticuerpos y normalización de las hormonas tiroideas tras la administración de corticoides como tratamiento de su SN<sup>10</sup>. Por contra parte, en pacientes adultos hipotiroideos que presentan SN, se ha observado que la suplementación con levotiroxina genera un aumento de la albúmina plasmática, mejoría de la dislipidemia y disminución de la proteinuria<sup>28</sup>. No obstante, no se ha demostrado fehacientemente asociación entre la función tiroidea y la magnitud del compromiso renal y proteinuria, hallazgo que avala el origen autoinmune de esta asociación<sup>16</sup>.

En conclusión, la relación entre tiroiditis de Hashimoto y síndrome nefrótico es una asociación compleja, que implica interacciones inmunológicas y no inmunológicas entre ambos parénquimas, lo que nos enseña a tener presente evaluar la función tiroidea al enfrentarnos a una patología renal y viceversa. Considerando lo anterior, en pacientes con tiroiditis autoinmune que presenten proteinuria persistente debe descartarse la existencia de glomerulopatía, y, por el contrario, en todo paciente con glomerulopatía y proteinuria persistente, debe evaluarse la función tiroidea independiente de la terapia recibida.

## Responsabilidades Éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res*. 2015;2015:979167.
- Sönmezgöz E, Ozer S, Yilmaz R, Önder Y, Bütün I, Bilge S. Hipovitaminosis D en niños con tiroiditis de Hashimoto. *Rev Med Chil*. 2016;144(5):611-6.
- Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):391-7.
- Piraino P, Sepúlveda A, Cavada G. Tiroiditis crónica de Hashimoto. Serie clínica. *Rev Med Chil*. 2010;138(7):827-31.
- Sepúlveda A, Rodríguez M, Sotomayor G, Ávila O. Pancreatitis autoinmune asociado a tiroiditis de Hashimoto y síndrome de Sjögren. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev. chil. endocrinol. diabetes* 2012;5(3):119-21.
- Mendoza C, García H. Encefalopatía respondedora a corticoides asociada a tiroiditis autoinmune (SREAT): una causa no habitual de compromiso de conciencia en pediatría, reporte de 2 casos. *Rev. chil. endocrinol. diabetes* 2015;8(3):98-101.
- van Hoek I, Daminet S. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: a review. *Gen Comp Endocrinol*. 2009;160(3):205-15.
- Iglesias P, Bajo MA, Selgas R, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease: An update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(1):131-44.
- Vargas F, Moreno JM, Rodríguez-Gómez I, et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(2):197-212.
- Aleixandre F, Navarro C, Velasco R, Jover J. Síndrome nefrótico corticosenible y tiroiditis de Hashimoto simultáneos. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61(2):191-2.
- Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, et al. The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: Review of the literature and report of a large series of patients. *Autoimmun Rev*. 2016;15(12):1125-128.
- Glasscock RJ. Secondary minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18 Suppl 6:vi52-vi58.
- Kuzmanovska DB, Shahpazova EM, Kocova MJ, Gruevska SJ, Petrushevska G. Autoimmune thyroiditis and vitiligo in a child with minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2001;16(12):1137-8.
- Ando F, Okado T, Sohara E, Rai T, Uchida S, Sasaki S. Development of minimal-change glomerular disease and Hashimoto's thyroiditis during the treatment of sarcoidosis. *CEN Case Rep*. 2013;2(2):248-51.
- Jondhale SN, Save SU, Koppikar RG, Bavdekar SB. Auto-immune Thyroiditis in an Infant Masquerading as Congenital Nephrotic Syndrome. *Indian J Pediatr*. 2019;86(2):180-2.
- Koçak G, Huddam B, Azak A, Ortabozkoyun L, Duranay M. Coexistent findings of renal glomerular disease with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(5):759-62.
- Ronco P, Debiec H. Pathophysiological lessons from rare associations of immunological disorders. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(1):3-8.
- Uddin MJ, Alam KM, Mohammed FR, Alam MB. Hypothyroidism and Nephrotic Syndrome- A Rare Association. *J. Medicine* 2009;10(1):34-5.
- Thajudeen B, John SG, Ossai NO, Riaz IB, Bracamonte E, Sussman AN. Membranous nephropathy with crescents in a patient with Hashimoto's thyroiditis: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(8):e63.
- Santoro D, Vadala C, Siligato R, Buemi M, Benvenia S. Autoimmune Thyroiditis and Glomerulopathies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:119.
- Figueroa-Vega N, Alfonso-Pérez M, Benedicto I, Sánchez-Madrid F, González-Amaro R, Marazuela M. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):953-62.
- Grimbert P, Audard V, Remy P, Lang P, Sahali D. Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(2):245-48.
- Paydas S, Gokel Y. Different renal pathologies associated with hypothyroidism. *Ren Fail*. 2002;24(5):595-600.
- Obuobie K, Smith J, Evans LM, John R, Davies JS, Lazarus JH. Increased central arterial stiffness in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4662-6.
- Iglesias P, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(4):503-15.
- Mariani LH, Berns JS. The renal manifestations of thyroid disease. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(1):22-6.
- Benvenia S, Vita R, Di Bari F, Fallahi P, Antonelli A. Do Not Forget Nephrotic Syndrome as a Cause of Increased Requirement of Levothyroxine Replacement Therapy. *Eur Thyroid J*. 2015;4(2):138-42.
- Yang JS, Wang J. Clinical observation of levothyroxine in primary nephrotic syndrome followed with hypothyroidism. *Modern Medicine & Health* 2006; 04.