



# *Nefropatía membranosa asociada a tiroiditis, pancreatitis crónica e insuficiencia suprarrenal de etiología inmune*

J. L. Merino, M. Fernández Lucas, J. L. Teruel, P. Valer\*, V. Moreira\*, M. Arambarri y J. Ortuño

Servicio de Nefrología y \*Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

## RESUMEN

*Una mujer de 33 años fue atendida por edema y bocio. Tenía un síndrome nefrótico con función renal normal, siendo diagnosticada por biopsia renal de glomerulonefritis membranosa estadio II. El estudio endocrinológico objetivó la existencia de una tiroiditis autoinmune de Hashimoto: TSH (41,5 uUI/ml), T4 libre (0,07 ng/dl), anticuerpos antitiroglobulina (título 1/2560) y antimicrosomales (título 1/6400).*

*Al cuarto año de evolución comenzó a presentar episodios recidivantes de pancreatitis aguda, siendo diagnosticada de posible pancreatitis autoinmune por hallazgos de TAC y coledocopancreatografía retrógrada. En ningún momento de la evolución tuvo insuficiencia pancreática exocrina ni diabetes mellitus.*

*Al octavo año de evolución, fue diagnosticada de insuficiencia suprarrenal primaria de posible etiología autoinmune: cortisol basal 2,7 mcg/dl, cortisol a los 60 min de la administración intravenosa de 0,25 mg de ACTH 5,6 mcg/dl, anticuerpos antinucleares (título 1/160) y antiparietales (título 1/320).*

*En resumen la enferma presenta una glomerulonefritis membranosa asociada a un síndrome pluriglandular autoinmune (tiroiditis, pancreatitis e insuficiencia suprarrenal). Es un síndrome autoinmune complejo que en nuestro conocimiento no ha sido descrito previamente.*

**Palabras clave:** *Glomerulonefritis membranosa. Tiroiditis. Pancreatitis. Insuficiencia suprarrenal.*

## MEMBRANOUS NEPHROPATHY ASSOCIATED TO AUTOIMMUNE THYROIDITIS, CHRONIC PANCREATITIS AND SUPRARRENAL INSUFFICIENCY

### SUMMARY

*A 33 year old female was admitted to the hospital to study aedema and bocio. A nephrotic syndrome was diagnosed and the renal biopsy demonstrated membranous glomerulonephritis, stage II. She was also diagnosed of Hashimoto's autoinmune thyroiditis: TSH (41,5 uUI/ml), T4 (0,07 ng/dl), antithyroglobuline (1/2560) and antimicrosome (1/6400).*

Recibido: 12-IX-2003.

En versión definitiva: 2-I-2004.

Aceptado: 5-I-2004.

**Correspondencia:** Dr. José Luis Merino Rivas  
Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal  
Ctra. de Colmenar, Km. 9,100. 28034 Madrid (España)  
E-mail: jmerino.hrc@salud.madrid.org

*Four year latter she was diagnosed of autoimmune pancreatitis, without evidence of diabetes mellitus or exocrine pancreatic insufficiency. Eight years latter she was diagnosed of primary autoimmune suprarenal insufficiency: basal cortisol: 2.7 mcg/dl, post ACTH stimulated cortisol: 5.6 mcg/dl, antinuclear antibody (1/160) and antiparietal (1/320).*

*We present a pluriglandular autoimmune syndrome with membranous glomerulonephritis, thyroiditis, pancreatitis and suprarenal insufficiency. To the best of our knowledge this complex syndrome has not been previously described.*

**Key words: Membranous glomerulonephritis. Thyroiditis. Pancreatitis. Suprarenal insufficiency.**

La nefropatía membranosa es una enfermedad con base inmunológica en la cual los complejos inmunes se localizan en la región subepitelial de la pared del capilar del glomerulo<sup>1</sup>. Es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en el adulto<sup>2</sup> y aunque en la mayoría de los casos es idiopática, se han descrito casos de glomerulonefritis membranosa secundaria a tumores, infecciones, fármacos y enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, artritis reumatoidea y tiroiditis autoinmune<sup>3-4</sup>. Presentamos a una paciente diagnosticada de glomerulonefritis membranosa en el contexto de una enfermedad autoinmune compleja con afectación de tiroides, páncreas exocrino y corteza suprarenal.

## CASO CLÍNICO

Mujer de raza blanca sin antecedentes familiares de enfermedad renal o endocrina. En 1992, a los 33 años de edad, fue diagnosticada de tiroiditis de Hashimoto ante la detección de un bocio con los siguientes datos analíticos: TSH 41,5 (rango normal 0,4-4 uUI/ml), T4 libre 0,07 (rango normal 0,8-1,9 ng/dl) y de anticuerpos antitiroideos, antitiroglobulina 1:2560 y antimicrosomales 1:6400. La enferma inició tratamiento sustitutivo de la función tiroidea con levotiroxina.

Simultáneamente comenzó con edema maleolar. El estudio analítico mostró la existencia de un síndrome nefrótico (proteinuria 3 g/día, albúmina sérica 2,2 g/dl), sin microhematuria y con función renal normal. El estudio inmunológico mostró la existencia de anticuerpos antinucleares a un título de 1/40 con anti DNA negativo y valores normales de C3 y C4. El estudio virológico (HbsAG, HbcAb, HbsAb, anticuerpos VHC, anticuerpos HIV y anticuerpos CMV) fue negativo. Una biopsia renal fue diagnóstica de glomerulonefritis membranosa estadio II.

Entre los años 1995 y 1999 sufrió cinco episodios de dolor abdominal asociados a aumento de la concentración de amilasa en suero. Fue diagnosticada de pancreatitis aguda recidivante de etiología no filiada. En 1997 fue colecistectomizada en otro hospital sin evidenciarse patología en la vesícula biliar en el estudio anatomopatológico. En 1999 fue estudiada en el Servicio de Gastroenterología de nuestro hospital. La TAC abdominal mostró una atrofia del cuerpo y cola del páncreas con hipertrofia de la cabeza pancreática sin evidenciarse pseudoquistes ni calcificaciones. La coledocopancreatografía retrógrada endoscópica objetivó una estenosis irregular del conducto de Wirsung a nivel de la cabeza y cuerpo pancreático, siendo normal la vía biliar. El test de secretina fue compatible con insuficiencia pancreática exocrina y no se objetivó esteatorrea (eliminación de grasa en heces 3,4 g/día). En ningún momento hubo evidencia de diabetes mellitus. Con los hallazgos previos y la ausencia de etilismo se estableció el diagnóstico de pancreatitis crónica autoinmune. Se pautó tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticos y complejo polivitamínico antioxidante.

En noviembre de 2001 ingresó por un cuadro de dos meses de evolución de astenia, anorexia, vómitos, diarrea y pérdida de 5 kg de peso. La concentración sérica de amilasa era normal. La concentración basal de cortisol en sangre era de 2,7 mcg/dl (rango normal 5-25) y tras la estimulación (Test de ACTH 0,25 mcg), la concentración de cortisol era de 4,4 mcg/dl a los 30 min y de 5,6 mcg/dl a los 60 min, compatible con insuficiencia suprarenal. El estudio inmunológico mostró un título de anticuerpos antinucleares de 1/160 y anticuerpos antiparietales a un título de 1/320. Anticuerpos anti DNA, antimitocondriales, antirreticulina, LKM y anticuerpos no órgano-específicos negativos. Fue diagnosticada de insuficiencia suprarenal de posible etiología autoinmune y comenzó tratamiento sustitutivo con hidrocortisona a

dosis de 40 mg/día, desapareciendo la sintomatología.

El síndrome nefrótico ha persistido a lo largo de toda la evolución. La función renal fue normal hasta el año 1995. A partir de ese momento se objetivó una disminución progresiva del filtrado glomerular y en la actualidad el aclaramiento de creatinina es de 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En ningún momento de la evolución se ha objetivado anemia megaloblástica, alteraciones mucocutáneas, diabetes mellitus o hepatitis. La concentración sérica de PTH actual es de 253 pg/ml. La enferma conserva menstruaciones normales.

## DISCUSIÓN

Aunque la forma idiopática es la forma más frecuente, la glomerulonefritis membranosa se asocia con relativa frecuencia a otras enfermedades<sup>3-4</sup>. Nuestra enferma presenta una glomerulonefritis membranosa asociada a tiroiditis, pancreatitis e insuficiencia suprarrenal de etiología autoinmune. Hasta donde sabemos, es el primer caso en el que se observan asociados los cuatro procesos de origen inmunológico antedichos. El cuadro de esta enferma no encaja en los síndromes pluriglandulares autoinmunes descritos (tipo I, II y III).

La primera manifestación de nuestra paciente fue una tiroiditis de Hashimoto. La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad autoinmune relativamente frecuente y se ha descrito su asociación con la glomerulonefritis membranosa, tanto en el momento del diagnóstico de la tiroiditis como a lo largo de su evolución<sup>5-9</sup>. Se han publicado al menos diez casos de dicha asociación.

La pancreatitis autoinmune es una rara enfermedad. Su diagnóstico se establece por criterios morfológicos, asociación con otras enfermedades autoinmunes y ausencia de otras causas de pancreatitis<sup>10-11</sup>. En nuestro caso, el diagnóstico de pancreatitis autoinmune se estableció según los criterios diagnósticos: títulos positivos de AANs, estenosis del Wirsung, hipertrofia de la cabeza del páncreas con ausencia de pseudoquistes, calcificaciones o etilismo, y asociación a otras enfermedades autoinmunes. Se ha publicado la asociación de glomerulonefritis membranosa con pancreatitis crónica de etiología etílica<sup>12</sup> pero no con pancreatitis autoinmune.

La forma idiopática es la forma más frecuente de insuficiencia suprarrenal. Se considera que es una enfermedad autoinmune<sup>13</sup> ya que aparece asociada a otras enfermedades de estas características, aun-

que no se ha descrito con la glomerulonefritis membranosa.

La insuficiencia suprarrenal y la tiroiditis son hallazgos frecuentes en los denominados síndromes pluriglandulares autoinmunes. La diabetes mellitus es una de las posibles manifestaciones del síndrome pluriglandular, pero no se ha descrito la insuficiencia pancreática exocrina ni la glomerulonefritis membranosa.

Por otra parte, parece razonable pensar en un origen autoinmune de la multipatología que presenta nuestra paciente, aún más, conociéndose antígenos, como la megalina, capaces de inducir anticuerpos y provocar nefritis y enfermedad tiroidea<sup>14-15</sup>. Nuestro caso representa una asociación de cuatro entidades autoinmunes: tiroiditis, pancreatitis crónica, insuficiencia suprarrenal y glomerulonefritis membranosa. En nuestra opinión se trata de un síndrome autoinmune complejo no descrito previamente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Zuchelli P, Pasquali: Membranous nephropathy. En: Cameron ST y cols. (eds.). Oxford textbook of clinical nephrology university press. Oxford. pp. 370-380.
2. Ulrich W: Membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 11: 2099-2100, 1996.
3. Wassertein AG. Membranous glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 8: 664-674, 1997.
4. Mezzano S: Nefropatía membranosa. En: Hernando L (eds.). Nefrología clínica, 1.ª edición. Panamericana, 265-269, 1997.
5. Muñoz de Bustillo E, Rivera F, Trigueros M, Olivares J: Membranous nephropathy in a patient with syphilis and Hashimoto's disease. *Nephron* 86: 344-345, 2000.
6. Grcevska L, Polenakovic M, Petrussevska: Membranous nephropathy associated with thyroid disorders. *Nephron* 86: 534-535, 2000.
7. Taniguchi Y, Yorioka N, Katsutani M, Nagano R, Yokuyama R, Okubo M, Yamakido M: Hemophagocytic syndrome in a patient with Hashimoto's thyroiditis and membranous nephritis. *Nephron* 81: 246-247, 1999.
8. Horikoshi T y cols.: Membranous nephropathy associated with chronic thyroiditis. *Nephron* 63: 246, 1993.
9. Becker BA, Fenves AZ, Breslau NA: Membranous glomerulonephritis associated with Graves disease. *Am J Kidney Dis* 33: 369-373, 1999.
10. Etemad B, Witcomb D: Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. *Gastroenterology* 120: 708-717, 2001.
11. Somogyi L, Martin S, Venkatesen T, Ulrich C: Recurrent acute pancreatitis: algorithmic approach to identification and elimination of inciting factors. *Gastroenterology* 120: 708-717, 2001.
12. Pecchini F, Ghiringhelli P, Bertoli G: Chronic pancreatitis associated with membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 49: 5, 331-332, 1998.

13. Williams GH, Dluhy RG: Enfermedades de la corteza suprarrenal. En: Wilson JD, eds. Harrison. Principios de medicina interna. McGraw-Hill Interamericana, 2007-2011, 1991.
14. Marino M, Chiovato L, Friedlander JA, Latrofa F, Pinchera A, McClusky RT: Serum antibodies against megalin (GP330) in patients with autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* Jul 84(7): 2468-74, 1999.
15. Oleinikov AV, Feliz BJ, Makker SP: A small N-terminal 60 KD fragment of gp600 (megalin), the major autoantigen of active Heymann nephritis, can induce a full-blown disease. *J Am Soc Nephrol* Jan 11(1): 57-64, 2000.