



Nefropatía membranosa secundaria a tiroiditis de Hashimoto con ANTIPLA2R positivo

Membranous nephropathy secondary to Hashimoto's thyroiditis with positive
PLA2R antibodies

Cristhian Adolfo Vizcarra-Vizcarra^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0003-1068-7793>

Ana Flavia Flores-Baldárrago² <https://orcid.org/0009-0006-0808-5389>

Eduardo Chávez-Velásquez^{1,3} <https://orcid.org/0000-0002-6544-4644>

Carmen Asato-Higa⁴ <https://orcid.org/0000-0002-8274-8893>

¹Hospital Regional Honorio Delgado. Servicio de Nefrología. Arequipa, Perú.

²Universidad Católica de Santa María. Facultad de Medicina. Arequipa, Perú.

³Universidad Nacional de San Agustín. Facultad de Medicina. Arequipa, Perú.

⁴Patólogas AS SAC. Servicio de Patología Renal. Lima, Perú.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: cvizcarrav@ucsm.edu.pe

RESUMEN

Introducción: La asociación entre nefropatía membranosa e hipotiroidismo de Hashimoto es una entidad poco frecuente, en la que intervienen mecanismos inmunológicos, como el depósito de inmunocomplejos, producción de citoquinas y efecto directo de anticuerpos.

Objetivo: Presentar un caso clínico infrecuente de glomerulonefritis membranosa secundaria a tiroiditis de Hashimoto con anti – PLA2R positivo.

Caso Clínico: Paciente mujer de 62 años, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 e hipotiroidismo autoinmune, que presentó hematuria, proteinuria y ausencia de retinopatía diabética; se le realizó biopsia renal que informó glomerulonefritis membranosa. Se clasificó como



secundaria, por la presencia de C1q positivo en la inmunofluorescencia y se atribuyó la causa a la tiroiditis de Hashimoto. Debido a la persistencia de la proteinuria, incluso tras la corrección de los niveles de hormona estimulante del tiroides, se solicitaron anticuerpos PLA2R, cuyo resultado, paradójicamente, fue positivo. Se inició prednisona y la paciente tuvo una evolución favorable, con reducción de la proteinuria.

Conclusiones: Los pacientes con diabetes mellitus e hipotiroidismo autoinmune pueden desarrollar glomerulonefritis membranosa. Se reporta un caso de nefropatía membranosa secundaria a tiroiditis de Hashimoto con anti-PLA2R positivo y con buena respuesta a corticoides.

Palabras clave: diabetes mellitus; glomerulonefritis membranosa; hipotiroidismo; tiroiditis autoinmune.

ABSTRACT

Introduction: The association between membranous nephropathy and Hashimoto's hypothyroidism is a rare condition involving immunological mechanisms such as immune complex deposition, cytokine production, and the direct effect of antibodies.

Objective: To present a rare clinical case of membranous glomerulonephritis secondary to Hashimoto's thyroiditis with positive PLA2R antibodies.

Clinical Case: A 62-year-old female patient with a history of type 2 diabetes mellitus and autoimmune hypothyroidism presented with hematuria, proteinuria, and no diabetic retinopathy. A renal biopsy was performed, which revealed membranous glomerulonephritis. It was classified as secondary due to the presence of C1q positive in immunofluorescence and the cause was attributed to Hashimoto's thyroiditis. Due to the persistence of proteinuria, even after correction of thyroid-stimulating hormone levels, PLA2R antibodies were requested, the result of which, paradoxically, was positive. Prednisone was started and the patient had a favorable outcome, with a reduction in proteinuria.

Conclusions: Patients with diabetes mellitus and autoimmune hypothyroidism may develop membranous glomerulonephritis. A case of membranous nephropathy secondary to Hashimoto's thyroiditis with positive PLA2R antibodies and good response to corticosteroids is reported.



Keywords: diabetes mellitus; hypothyroidism; Hashimoto disease; membranous glomerulonephritis.

Recibido: 30/04/2025

Aprobado: 05/12/2025

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con diabetes mellitus (DM) desarrollan enfermedad renal diabética (ERD);⁽¹⁾ se sospecha nefropatía no diabética si hay hematuria, proteinuria masiva, ausencia de retinopatía o rápido deterioro de la función renal, por lo que debe realizarse biopsia renal.⁽²⁾

La nefropatía membranosa (NM) puede ser secundaria a DM⁽²⁾ e hipotiroidismo autoinmune (HA),^(3,4) ya que la tiroides y el riñón tienen una relación bidireccional.⁽⁵⁾ Algunos mecanismos inmunológicos están involucrados, como el depósito de inmunocomplejos, el efecto directo de anticuerpos contra antígenos glomerulares y la producción de citoquinas,⁽⁶⁾ lo que podría causar la presencia de anticuerpos anti-PLA2R, por una expresión anómala de epítomos, como sucede en la NM secundaria a lupus o cáncer.^(4,7)

Se presenta un caso de una asociación infrecuente entre NM e HA, con anti-PLA2R positivo, en una paciente diabética, de difícil manejo.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 62 años, con DM2 (diez años desde el diagnóstico), hipotiroidismo y obesidad, tratada con metformina 850 mg/día y levotiroxina 150 mg/día, que presentó orina espumosa y edema matutino bilateral, blando, de 6 meses de evolución.

El examen físico mostró presión arterial 109/78 mmHg, ausencia de retinopatía diabética y edema de miembros inferiores, hasta las rodillas, con fóvea +/+++, blando, simétrico y matutino.

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>



Se inició tratamiento con enalapril 20 mg/día, espironolactona 25 mg/día, empaglifozina 12,5 mg/día. Se incrementó la levotiroxina a 200 mg/día. Dos meses después, redujo el peso y la proteinuria; continuó con losartán 100 mg/día, espironolactona 100 mg/día, empaglifozina 12,5 mg/día, levotiroxina 200 mg/día y furosemida 40 mg/día.

Se encontró proteinuria, hematuria, tasa de filtración glomerular (TFG) conservada, hemoglobina glicosilada normal, hormona estimulante de tiroides (TSH) elevada y anticuerpos antitiroideos positivos (tabla 1 y tabla 1a).

Tabla 1 – Resultados de los exámenes de laboratorio

Exámenes	10/03/22	13/04/22	19/05/22	21/07/22	22/09/22
Creatinina (mg/dl)	0,61	0,63	1,03	0,99	0,60
Proteinuria (g/24h)	2,1	4,48	1,91	2,64	3,91
TSH (mUI/L) (VN: 0.27 – 4.20)	29,65	-	0,68	8,85	13,98
Anti-TPO (IU/ml) (VN: 0 – 34)	-	-	236,90	-	-
Glucosa (mg/dl)	115	-	100	102	117
Hemoglobina glicosilada (%)	6	-	-	-	5,94
Colesterol (mg/dl)	250	-	235	219	236
Triglicéridos (mg/dl)	240	-	199	144	186
Albúmina (g/dl)	-	-	-	3.29	-
Anti-PLA2R (UR/ml) (VN: < 14)	-	-	-	-	-
Peso (kg)	104	100	89,400	-	-

TSH: Hormona estimulante del tiroides, TPO: anticuerpos anti peroxidasa tiroidea. VN: valor normal.




Tabla 1a – Resultados de los exámenes de laboratorio

Exámenes	07/10/22	30/11/22	12/05/23	22/06/23	14/08/23
Creatinina (mg/dl)	-	0,61	0,61	0,64	0,74
Proteinuria (g/24h)	2,1	3,08	1,54	0,43	0,49
TSH (mUI/L) (VN: 0.27 – 4.20)	-	1,21	0,06	0,96	2,34
Anti-TPO (IU/ml) (VN: 0 – 34)	-	-	-	-	-
Glucosa (mg/dl)	-	114	-	-	-
Hemoglobina glicosilada (%)	-	6.08	-	-	-
Colesterol (mg/dl)	-	290	-	219	-
Triglicéridos (mg/dl)	-	196	-	181	-
Albúmina (g/dl)	-	3,44	-	4,29	-
Anti-PLA2R (UR/ml) (VN: < 14)	-	-	100	-	-
Peso (kg)	-	-	-	-	-

TSH: Hormona estimulante del tiroides, TPO: anticuerpos anti peroxidasa tiroidea. VN: valor normal.

Llamó la atención la hematuria, ausencia de retinopatía diabética y proteinuria persistente, que coincidía con la elevación de TSH, pese al incremento de antiproteinúricos, el control glicémico y la reducción de peso.

La biopsia renal evidenció nefropatía membranosa (Fig. 1), engrosamiento global y difuso de asas capilares, y leve expansión mesangial; atrofia tubular leve, intersticio con leve infiltrado inflamatorio y macrófagos espumosos. La inmunofluorescencia, mostró IgG (3+), IgM (2+), C3 (1+) y C1q (1+) en asas capilares.



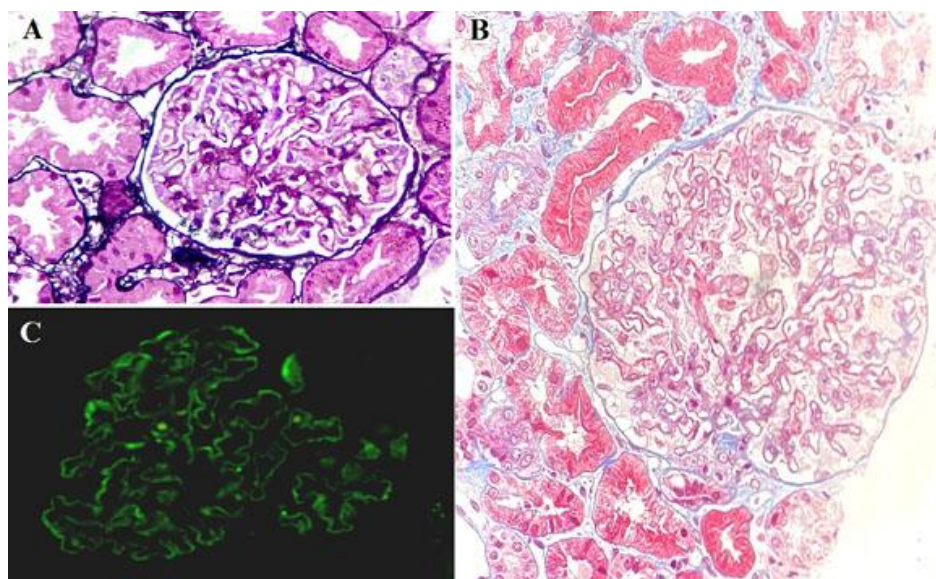


Fig. 1 - La biopsia renal (microscopía óptica) muestra nefropatía membranosa. A- Engrosamiento global de asas capilares con presencia de espículas (tinción argéntica, 40X). B- Engrosamiento global de las asas capilares y depósitos fucsínofilos subepiteliales (tinción tricrómica de Masson, 20X). C- Inmunofluorescencia con depósitos granulares finos globales en asas capilares (IgG).

Se clasificó como NM secundaria a HA, por C1q (+), se optimizó el manejo del hipotiroidismo, pero persistió la proteinuria, a pesar de la reducción de TSH. Se solicitó anti-PLA2R, que fue positivo, y se inició prednisona 40 mg/día, que logró reducir la proteinuria.

COMENTARIOS

La ERD se caracteriza por TFG disminuida o albuminuria, en diabéticos de larga evolución con retinopatía.⁽¹⁾ Debe sospecharse otra nefropatía, en ausencia de retinopatía, presencia de hematuria, proteinuria grave y disminución rápida de la TFG. La NM es una de las causas más frecuentes de nefropatía no diabética en diabéticos.⁽²⁾

La NM se divide en primaria y secundaria. La primaria, se manifiesta entre los 30 y 40 años y se caracteriza por el depósito de inmunocomplejos en la membrana basal glomerular, dirigidos contra



el receptor tipo M de la fosfolipasa A2 (PLA2R), mientras que la secundaria (50–60 años) se relaciona con neoplasias, autoinmunidad o infecciones.⁽⁸⁾ La NM idiopática es anti-PLA2R positivo (70 % de los casos)⁽⁹⁾ y la inmunofluorescencia (C1q positivo) sugiere una causa secundaria.

El caso que se presenta se catalogó como NM secundaria a DM e HA, por C1q positivo en la biopsia. Por la evolución tórpida se solicitó anti-PLA2R, que fue positivo y esto llamó la atención. Se ha reportado anti-PLA2R (+) en NM secundaria a lupus, hepatitis, cáncer y sarcoidosis.^(4,7) Los pacientes con nefritis lúpica clase V pueden presentar anti-PLA2R (+) en sangre y tejido renal, lo cual se asocia a actividad, mayor proteinuria y progresión a enfermedad renal crónica (ERC), por un mecanismo inmunológico de reactividad cruzada entre epítomos renales y autoantígenos relacionados con el lupus.⁽¹⁰⁾ En la enfermedad hepática autoinmune, el sistema antígeno leucocitario humano contribuye a NM y se encuentran pacientes con anti-PLA2R (+) y C1q (+), lo que corrobora un mecanismo inmunológico común entre ambas entidades.⁽¹¹⁾

La tiroides y el riñón están interrelacionados; las hormonas tiroideas influyen en el crecimiento y el flujo sanguíneo renal, en la fisiología glomérulo-tubular y en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).^(3,5) La disfunción tiroidea afecta la función renal y el hipotiroidismo provoca ERC y glomerulonefritis, y a su vez, es frecuente en pacientes con ERC y síndrome nefrótico.^(3,12) El hipotiroidismo disminuye el flujo sanguíneo renal, la actividad del SRAA, la TFG y el *feedback* túbulo-glomerular, que produce incremento de creatinina, proteinuria y disminución de la natriuresis.⁽¹³⁾ Esto favorece el síndrome nefrótico, y la NM es la etiología más frecuente.^(5,6,13,14) El daño glomerular se debe a inmunocomplejos, producción de citoquinas, efecto directo de anticuerpos, alteración de hemodinamia renal y a activación del SRAA.⁽⁶⁾

La NM secundaria a tiroiditis de Hashimoto responde a levotiroxina y se corrige la TSH, la creatinina y la proteinuria,⁽¹⁵⁾ lo cual no ocurrió en este caso. Por esto se inició prednisona, al asumir un daño inmunológico directo. La tiroiditis genera anticuerpos contra la tiroides, que podrían depositarse a en la zona subepitelial o existir anticuerpos contra antígenos glomerulares.⁽¹⁶⁾ Pocos casos^(17,18) demuestran enfermedad tiroidea y glomerulonefritis en la biopsia renal (tabla 2).



Algunos autores^(3,18) utilizan inmunosupresores con la remisión de la proteinuria, aunque no explican el motivo.

En conclusión, los pacientes con diabetes mellitus e hipotiroidismo autoinmune desarrollan nefropatía membranosa. Se reporta un caso de nefropatía membranosa secundaria a tiroiditis de Hashimoto con anti-PLA2R positivo y respuesta favorable a corticoides.

Tabla 2 - Casos reportados que muestran asociación entre hipotiroidismo y nefropatía membranosa, diagnosticada por biopsia renal (2015 – 2025)

Autor y Año	País	Sexo y edad	Clínica	Laboratorio	Tratamiento
Wang, 2023 ⁽¹⁸⁾	Ecuador	Varón, 57	Fatiga, disnea, anasarca	Proteinuria (5.8 g/24h), creatinina (1.1 mg/dl), TSH (48.14 uIU/ml)	Levotiroxina, lisinopril y furosemina
Tibau, 2019 ⁽³⁾	Ecuador	Varón, 54	Edema, fatiga, disnea	Proteinuria (4.5 g/24h), creatinina (3.1 mg/dl), TSH (99.28 mUI/L)	Hormona tiroidea, IECA, diurético
Tibau, 2019 ⁽³⁾	Estados Unidos	Varón, 64	Edema, hipertensión, enfermedad renal crónica	Proteinuria (8 g/24h), creatinina (5 mg/dl), TSH (21.64 mUI/L)	Levotiroxina, ARA II y diálisis peritoneal
Singhania, 2019 ⁽¹⁹⁾	España	Varón, 32	Fatiga, somnolencia, intolerancia al frío, artralgias, pérdida de peso, edema	Proteinuria / creatininuria (5.66 g/g), creatinina (1.8 mg/dl), TSH (200 mUI/L), hematuria	Levotiroxina, ciclofosfamida y prednisona
Peña, 2015 ⁽⁵⁾	Estados Unidos	Varón, 30	Edema generalizado e hipertensión	Proteinuria (10 g/24h), creatinina (1.1 mg/dl), TSH (10.17 mUI/L)	Levotiroxina, IECA y estatinas

TSH: hormona estimulante del tiroides, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II.

Ética y consentimiento

El presente reporte cuenta con el consentimiento informado del paciente, así como, la aprobación por el comité de ética.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rico J, Vázquez L, Rodríguez T, Daza R, Raad M, Montejo JD, et al. Enfermedad renal diabética: puesta al día [Internet]. An Fac Cienc Med (Asunción). 2022; 55(3):86–98. DOI: [10.18004/anales/2022.055.03.86](https://doi.org/10.18004/anales/2022.055.03.86)
2. Vizcarra-Vizcarra C, Alcos-Mamani A, Asato-Higa C. ¿Cuándo realizar biopsia renal en un paciente diabético? A propósito de un caso en una ciudad de altura [Internet]. An Fac Med. 2023;84(1):105-9. DOI: [10.15381/anales.v84i1.23681](https://doi.org/10.15381/anales.v84i1.23681)
3. Tibau J, Sánchez F. Síndrome nefrótico asociado a hipotiroidismo severo [Internet]. Rev. argent. endocrinol. metab. 2019 [acceso: 29/03/2025]; 56(1):70-9. Disponible en: https://raem.org.ar/articulos_raem/sindrome-nefrotico-asociado-a-hipotiroidismo-severo/
4. Alvarado R, Enríquez R, Muci T, Sirvent AE, Lozano V, Millán I, et al. Síndrome nefrótico, anticuerpos anti-PLA2R y glomerulonefritis membranosa. ¿Es necesaria la biopsia renal? [Internet]. Nefrología 2017;37(4):357-460. DOI: [10.1016/j.nefro.2016.10.016](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.10.016)
5. Peña JM, Martínez A, Moros M, Urbano O, Díaz I, Martín P, et al. Nefropatía membranosa asociada a tiroiditis autoinmune. Presentación de un nuevo caso [Internet]. Rev Nefro Argent. 2015 [acceso: 30/03/2025];13(2):69-72. Disponible en: https://nefrologiaargentina.org.ar/numeros/2015/volumen13_2/7.pdf
6. Tomarelli G, Ampuero C, Hevia P, Donoso A, Arriagada D. Desarrollo de Síndrome nefrótico en paciente con Tiroiditis de Hashimoto. Andes pediátr. 2022; 93(4): 574-78. DOI: [10.32641/andespediatr.v93i4.4032](https://doi.org/10.32641/andespediatr.v93i4.4032)
7. Francis JM, Beck LH Jr, Salant DJ. Membranous Nephropathy: A Journey From Bench to Bedside [Internet]. Am J Kidney Dis. 2016;68(1):138-47. DOI: [10.1053/j.ajkd.2016.01.030](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.01.030)
8. Contreras-Villamizar K, Orozco-Ortiz V, Ruiz-Talero P. Glomerulopatía membranosa con glomerulonefritis necrosante. Una asociación infrecuente [Internet]. Acta Med Colomb. 2019 [acceso: 30/03/2025]; 44(1):39-42. Disponible en: <https://www.actamedicolombiana.com/ojs/index.php/actamed/article/view/1171/357>



9. Sethi S, Beck LH Jr, Glassock RJ, Haas M, De Vriese AS, Caza TN, et al. Mayo Clinic consensus report on membranous nephropathy: proposal for a novel classification [Internet]. *Kidney Int.* 2023;104(6):1092-1102. DOI: [10.1016/j.kint.2023.06.032](https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.06.032)
10. Garcia-Vives E, Solé C, Moliné T, Alvarez-Rios AM, Vidal M, Agraz I, et al. Antibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) in membranous lupus nephritis [Internet]. *Lupus.* 2019;28(3):396-405. DOI: [10.1177/0961203319828521](https://doi.org/10.1177/0961203319828521)
11. Dauvergne M, Moktefi A, Rabant M, Vigneau C, Kofman T, Burtey S, et al. Membranous Nephropathy Associated With Immunological Disorder-Related Liver Disease: A Retrospective Study of 10 Cases [Internet]. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(30):e1243. DOI: [10.1097/MD.0000000000001243](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001243)
12. Rhee CM. The interaction between thyroid and kidney disease: an overview of the evidence [Internet]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016;23(5):407-15. DOI: [10.1097/MED.0000000000000275](https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000275)
13. Martín-Guerra JM, Martín-Asenjo M, Prieto M, Prieto JM. Hipotiroidismo primario y síndrome nefrótico [Internet]. *SEMERGEN* 2020;46(3):216-17. DOI: [10.1016/j.semerg.2019.12.013](https://doi.org/10.1016/j.semerg.2019.12.013)
14. Ruiz-Zorrilla López C, Gómez Giralda B, Rodrigo Parra A, Molina Miguel A. Glomerulonefritis membranosa secundaria a tiroiditis de Hashimoto [Internet]. *Nefrología.* 2010; 30(5): 595-96. DOI: [10.3265/Nefrologia.pre2010.Jun.10493](https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2010.Jun.10493)
15. Naguib R, Elkemary E. Thyroid Dysfunction and Renal Function: A Crucial Relationship to Recognize [Internet]. *Cureus* 2023;15(2): e35242. DOI: [10.7759/cureus.35242](https://doi.org/10.7759/cureus.35242)
16. Soto-León L. Asociación de glomerulonefritis membranosa y tiroiditis autoinmune [Internet]. *Rev Ciencias Médicas.* 2023 [acceso: 30/03/2025]; 7(1):64-9. Disponible en: <https://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/152>
17. Wang Q, Ravi D, Tang Z, Nand N, Dahhan A. Worsening Hypothyroidism in the Setting of New-Onset Nephrotic Syndrome [Internet]. *Cureus.* 2023;15(8):e43345. DOI: [10.7759/cureus.43345](https://doi.org/10.7759/cureus.43345)



18. Singhanian G, Singhanian N. Membranous nephropathy associated with profound hypothyroidism [Internet]. Clin Case Rep. 2019;8(1):120-22. DOI: [10.1002/ccr3.2573](https://doi.org/10.1002/ccr3.2573)

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

Información financiera

Los autores declaran que no existió financiación.

Disponibilidad de datos

Los datos utilizados para la presentación del caso, corresponden a un paciente atendido en el Hospital Regional Honorio Delgado, de Arequipa, Perú.