Caída del filtrado glomerular secundario a hipotiroidismo autoinmune. A propósito de un caso.

Impaired estimated glomerular filtration rate in a patient with autoimmune hypothyroidism. Report of one case.

María Emilia Padilla[a]***, Sofía Fernández Berisso***[a]***, Agostina Vietri***[a]***, Lucas Pedro Trinitario***[a]***, Christian Elias Costa***[b]***, Viviana Ratto***[b]

RESUMEN

El hipotiroidismo adquirido se presenta en alrededor del 0,3% de los niños en edad escolar y su principal causa es la tiroiditis linfocitaria crónica, de etiología autoinmune. Desde mediados del siglo XX, se conoce el papel de las hormonas tiroideas en el crecimiento y mantenimiento de las funciones del riñón. Se presenta una paciente con caída de filtrado glomerular secundario a hipotiroidismo primario que normalizó la función renal con suplencia hormonal y se realiza una revisión sobre los mecanismos fisiopatológicos involucrados.

Palabras clave: *tiroides, riñón, hipotiroidismo.*

SUMMARY

Acquired hypothyroidism occurs in about 0.3% of school-age children and its main cause is autoimmune chronic lymphocytic thyroiditis. Since the mid-twentieth century, the role of thyroid hormones in the growth and maintenance of kidney functions has been well known. A patient with glomerular filtration rate secondary to primary hypothyroidism who normalized renal function with hormonal replacement is presented and the pathophysiological mechanisms involved are analyzed.

Keywords: *thyroid, kidney, hypothyroidism.*

a. Residencia de Clínica Pediátrica. HNRG
b. Servicio de Nefrología. HNRG
Correspondencia: María Emilia Padilla.
E-mail: maemiliapadilla@gmail.com
Conflictos de intereses: ninguno que declarar.

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo es el resultado de la disminución de la producción de hormona tiroidea, la resistencia a su acción en los tejidos blanco o la alteración en su transporte o metabolismo produciendo disminución de su actividad biológica a nivel tisular.[1] La forma adquirida se presenta en alrededor del 0,3% de los niños en edad escolar y su principal causa es la tiroiditis linfocitaria crónica o Enfermedad de Hashimoto, de etiología autoinmune.[2]

Desde mediados del siglo XX se conoce el importante papel que cumplen las hormonas tiroideas en el crecimiento y mantenimiento de las funciones del riñón, [3] tanto de forma directa a nivel glomerular y tubular, como de manera indirecta por sus efectos sobre el sistema cardiovascular.[4]

Se presenta una niña con una caída del filtrado glomerular secundario a hipotiroidismo primario con normalización de la función renal con suplencia hormonal y se realiza una revisión bibliográfica sobre el tema.

CASO CLÍNICO

Niña de 7 años de edad, previamente sana, que consultó en el Departamento de Urgencias por un síndrome febril de 48 horas de evolución y un episodio aislado de macrohematuria la semana anterior. Al examen físico se encontraba febril (temperatura axilar 38,5 ºC), taquicárdica, con palidez cutáneo-mucosa generalizada, presión arterial normal, abdomen blando, levemente doloroso en región hipogástrica y maniobra de puño-percusión

lumbar negativa. No se observó un foco infeccioso evidente que explicara el cuadro febril. Se constató además facies abotagadas, xerosis generalizada y acantosis nigricans, que impresionaron indicadoras de enfermedad crónica subyacente.

Peso: 33 kg (percentilo 90-97), talla: 112 cm (Pc 3-10; rango objetivo genético PC 10-25, velocidad de crecimiento PC 3-10) e índice de masa corporal de 26,3 kilogramos/m^2 (percentilo >97, puntaje Z > +3).

Madre con diagnóstico de esclerosis múltiple, sin otros antecedentes familiares a destacar.

Por presentar síndrome febril sin foco clínico aparente en una paciente con sospecha de enfermedad crónica, se realizó laboratorio en el que se constató anemia (hemoglobina 8,3 mg/dL), leucocitosis con fórmula desviada a la izquierda (14 800 glóbulos blancos: 1% metamielocito, 14% cayados, 47% neutrófilos segmentados, 30% linfocitos, 8% monocitos), aumento de transaminasas (transaminasa glutámico oxalacética 355 UI/dl; transaminasa glutámico pirúvica 291 UI/dl), proteína C reactiva aumentada (PCR: 212 mg/L), hipercolesterolemia (210 mg/dl) y caída del filtrado glomerular (creatinina de 1.41 mg/dl; FG 32 ml/min/1,73m^2 SC), con valores de glucemia, urea, ácido úrico y ionograma sérico dentro de límites normales.

Sedimento urinario: campo cubierto de leucocitos, piocitos y hematíes; análisis con microscopio óptico no encuentra acantocitos ni glóbulos rojos dismórficos, compatible con hematuria no glomerular.

Con diagnóstico de infección urinaria asociada injuria renal parenquimatosa se decidió su internación en Unidad de Nefrología. Se realizó química en muestra única de orina con proteinuria significativa (975mg/L) y ecografía renal que informó riñones aumentados de tamaño (riñón derecho 97 mm (p>97), riñón izquierdo 94 mm (p>97)) y relación corticomedular conservada.

Se ingresó un urocultivo y se indicó tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona 50 mg/kg/día. El urocultivo resultó positivo para *Escherichia coli*, sensible a cefalosporinas, cumpliendo tratamiento endovenoso con ceftriaxona por 7 días. Presentó una respuesta clínica favorable, con mejoría de la curva térmica (permaneció afebril desde las 48 horas del tratamiento antibiótico) y normalización del sedimento urinario, sin mejoría en la tasa de filtrado glomerular. Al finalizar el tratamiento antibiótico se constató proteinuria fisiológica y hematuria negativa.

Se realizó una segunda entrevista con la paciente y su madre dirigida a recolectar datos que orientaran sobre una enfermedad crónica subyacente que explicara la alteración en la función renal. De la misma surge un aumento de peso en los últimos 2 años, disminución en su interacción con los compañeros de clase, astenia y adinamia.

Ante las características clínicas y los antecedentes recabados, se sospechó hipotiroidismo autoinmunitario y se solicitó perfil tiroideo, cuyos resultados confirmaron el diagnóstico: tirotrofina mayor a 100 UI/ml, tiroxina menor a 0.42ug/dl, tiroxina libre 0.06 ng/dl, anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti TPO) 63 UI/ml, anticuerpos anti tiroglobulina (anti TG) 1149 UI/ml, ecografía con aumento difuso de la glándula tiroidea. Se indicó tratamiento específico con levotiroxina 50 ug/día.

Durante el seguimiento ambulatorio se observó mejoría clínica con descenso de peso y del índice de masa corporal (IMC descendió 3 puntos en 2 meses) y normalización de los parámetros de laboratorio.

La tasa de filtrado glomerular se normalizó a los dos meses de tratamiento con suplencia hormonal. Se asumió el compromiso renal como secundario a hipotiroidismo autoinmune que resolvió con el tratamiento con levotiroxina.

Con respecto a la anemia, caracterizada como macrocítica normocrómica (volumen corpuscular medio 94 fl, concentración de hemoglobina corpuscular media 34 pg, hemoglobina corpuscular media 32 pg), se realizaron dosajes de vitamina B12 y ácido fólico que fueron normales. Se asumió como anemia secundaria a trastornos crónicos por patología de base y se observó mejoría con el tratamiento de suplencia hormonal. El aumento de transaminasas y colesterol también se normalizaron con la administración de levotiroxina, asumiéndose secundarios al control del hipotiroidismo *(Tabla 1)*.

DISCUSIÓN

La tiroiditis de Hashimoto es la causa más común de enfermedad tiroidea en niños y adolescentes.[2] Histológicamente se caracteriza por la presencia de un infiltrado linfocitario difuso de la glándula tiroidea acompañado de un grado variable de fibrosis.[5] Predomina en el sexo femenino y es más frecuente en adolescentes, con una mediana de edad de 11 años, aunque puede presentarse en edad escolar (en general en niños mayores de 5 años).[6]

Las manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico y durante la evolución son variables: puede ocasionar aumento de peso, astenia, adinamia, expresión aletargada, constipación e hipercolesterolemia. En casos severos puede afectar la función de múltiples órganos.[2]

Una caída del filtrado glomerular ha sido observada tanto en adultos como en niños con hipotiroidismo. [7,8] No existen en la bibliografía actual datos acerca de la prevalencia del cuadro.

Nuestra paciente es una niña de 7 años que presenta síntomas compatibles con hipotiroidismo de dos años de evolución. Se trata de una presentación a una edad menor a la mediana reportada en la literatura.[6]

En cuanto al tiempo necesario para que la enfermedad tiroidea afecte el riñón, se ha descripto que el aumento en los niveles de creatinina puede ocurrir en casos con menos de dos semanas de evolución de hipotiroidismo significativo, e incluso en formas subclínicas. [4,9]

Con respecto al mecanismo patológico involucrado, en un estudio realizado por Suher y colaboradores en el año 2005 no se encontró diferencia significativa en el grado de afectación renal en pacientes hipotiroideos de causa autoinmune en comparación con pacientes hipotiroideos con autoanticuerpos negativos.

Por lo tanto, los autores concluyeron que la disfunción renal estaría relacionada con el descenso en los niveles de hormonas tiroideas y no con la acción directa de los anticuerpos anti-tiroideos.[10]

Los principales mecanismos propuestos que participarían en la afectación del filtrado glomerular son:

- Disminución del gasto cardíaco y, por lo tanto, de la perfusión renal.[11]
- Disminución de la expresión de vasodilatadores renales (factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento insulina-simil tipo 1), provocando vasoconstricción preglomerular.[11]
- Alteración en la actividad de los canales de cloro ClC-2 que produce un aumento de la carga de cloro en el túbulo distal, lo cual activa mecanismos de realimentación túbulo-glomerular con la consiguiente caída del filtrado glomerular.[11]
- Disminución de la relación tamaño renal/peso corporal con disminución de la cantidad de nefronas. Este mecanismo tendría mayor importancia a menor edad del paciente.[4]

Otras alteraciones renales observadas frecuentemente en pacientes hipotiroideos son la hiponatremia y la proteinuria.[12] La primera se ocasiona por la disminución de la actividad de la bomba Na/K ATPasa y por el aumento de la reabsorción de agua debido a la liberación de hormona antidiurética (ADH) por mecanismo no osmótico y a una mayor sensibilidad del túbulo colector a la misma.[12]

La proteinuria es causada por un aumento de la permeabilidad capilar glomerular y puede estar presente antes de que se desarrolle la caída de la tasa de filtración glomerular.[10]

Nuestra paciente no presentó hiponatremia y la proteinuria resolvió previo al inicio del tratamiento de suplencia hormonal por lo que se asumió secundaria al cuadro febril agudo (proteinuria febril).[13]

En las publicaciones clásicas se informa una normalización completa de la función renal con el tratamiento de suplencia hormonal.[7,8] Trabajos posteriores han cuestionado la naturaleza totalmente reversible de la afectación.

Elgadi y colab. [14] publicaron en el año 2008 un estudio de cohortes prospectivo en el que compararon el filtrado glomerular de 31 niños con ti-

Tabla 1. Evolución analítica y de índice de masa corporal (IMC) de la paciente tras instaurar tratamiento con Levotiroxina.

Semanas de tratamiento	Creatinina mg/dl	TFGe. ml/min/1.7	Hto % Hb gr%	GOT mg% GPT mg%	Colesterol total mg%	Tirotrofina µUI/ml	Tiroxina libre ng/dl	Ac. AntiPx U/ml	Ac. AntiTgbl. U/ml	IMC Kg/m^2
0	2,15	21.5	23 / 8,3	355/293	203	mayor 100	0,06	63	1149	26,3
4	0,67	69	27 / 9,1	86/63	208	N/E	0,67	N/E	N/E	24.9
8	0,38	121.7	30/10,4	25/18	137	35.87	1.25	N/E	N/E	23.4
Valor de referencia	0.34 - 0.53	90-150	31 a 46 11.5 -15.5	≤ 33/ ≤32	< 170	0.5-6.5	0.8- 2.2	<20	<20	13.6-17.6

TFGe. Tasa de Filtrado glomerular, según Fórmula de Shwartz modificada; **Hto**: Hematocrito; **Hb**: Hemoglobina; **GOT**: Transaminasa glutámico oxalacética **GPT**: Transaminasa glutámico pirúvica ; **Ac. Antipx**: Ac. Antiperoxidasa; **Ac. AntiTg**: Anticuerpos Antitiroglobulina; **IMC**: Indice de

roiditis de Hashimoto con controles sanos por un período de 5 años. Constataron que el 58% de los 12 niños a los que se les determinó la Tasa de filtrado glomerular (TFG) al momento del diagnóstico y 31% de los 19 niños a los que se les determinó dentro de los primeros 6 meses de tratamiento presentaron TFG menor a <2DS en comparación con los controles sanos.

A 13 de los niños enrolados se evaluó la TFG a los 5 años de tratamiento. En cuatro de ellos resultó menor a <2DS con respecto de los controles sanos, concluyendo que los niños con hipotiroidismo se recuperan lentamente y a veces de forma incompleta del daño renal con el tratamiento con levotiroxina.

En el caso de nuestra paciente se observó normalización de los parámetros de laboratorio a las 8 semanas de tratamiento con levotiroxina. Resulta llamativa la rápida recuperación en la tasa de filtrado glomerular en una paciente de edad temprana con síntomas de hipotiroidismo de más de dos años de evolución, especialmente considerando que uno de los mecanismos involucrados implica la disminución del tamaño renal y el número de nefronas, y que el mismo tendría mayor implicancia a menor edad del paciente.[4]

CONCLUSIÓN

Considerar evaluar la función tiroidea, particularmente la tiroiditis autoinmune, en pacientes con caída del filtrado glomerular y antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes. Se necesitan estudios con mayor número de pacientes y seguimiento a largo plazo para evaluar la relación entre la edad de inicio de los síntomas y tiempo de evolución hasta la caída del filtrado glomerular y qué variables pueden modificar el pronóstico de la función renal.

Bibliografía

1. Mayayo Dehesa, E. Hipotiroidismo y bocio. Protoc Diagn Ter Pediatr 2011;1:150-65.
2. LaFranchi S. Hipotiroidismo. En: Kliegman R, Editor. Nelson: Tratado de Pediatría. 20.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016:2779-2791.
3. Katz AI, Emmanouel DS, Lindheimer MD. Thyroid Hormone and the Kidney. Nephron 1975;15(3-5): 223-249.
4. Mariani LH, Berns JS. The Renal Manifestations of thyroid Disease. J Am Soc Nephrol 2012;23(1): 22-26.
5. Fava A, Oliverio R, Giuliano S, et al. Clinical Evolution of Autoimmune Thyroiditis in Children and Adolescents. Thyroid 2009;19(4):361-7.
6. Gómez López E, Nso-Roca AP, Juste Ruiz M et al. Enfermedad de Hashimoto en una cohorte de 29 niños y adolescentes. Epidemiología, evolución y comorbilidad a corto y largo plazo. Arch Argent Pediatr 2018;116(1):56-59.
7. Den Hollander JG, Wulkant RW, Mantel MJ et al. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 62(4):423-7.
8. Al-Fifi S, Girardin C, Sharma A, Rodd C. Moderate renal failure in association with prolonged acquired hypothyroidism in children. Acta Paediatr 1999;88 (7):715-7.
9. Chang YC, Chang C H, Yeh YC, et al. Subclinical and overt hypothyroidism is associated with reduced glomerular filtration rate and proteinuria: a large cross-sectional population study. Sci Rep 2018;8 (1):2031.
10. Suher M, Koc E, Ata N, Ensari C. Relation of thyroid disfunction, thyroid autoantibodies, and renal function. Ren Fail 2005;27(6):739-42.
11. Iglesias P, Bajo MA, Selgas R, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease: An update. Rev Endocr Metab Disord 2017;18(1):131-144.
12. 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.
13. Wainstein RE, Voyer LE, Martin SM, Toledo I. Proteinuria. En: Ferrari JR, editor. Nefrología Pediátrica. 3era ed. Sociedad Argentina de Pediatría; 2017:61-66.
14. Elgadi A, Verbovszki P, Marcus C, Berg UB. Long Term Effects of Primary Hypothyroidism on renal function in Children. J Pediatr 2008;152(6):860-4.

Texto recibido: 19 de mayo de 2019

Aprobado: 3 de septiembre 2019

No existen conflictos de interés a declarar.

Forma de citar: Padilla M, Fernández Beriso S, Vietri A y col. Caída del filtrado glomerular secundario a hipotiroidismo autoinmune. A propósito de un caso. Rev. Hosp. Niños (B Aires) 2019; 61(274):155-158.