

# NEFROPATÍA MEMBRANOSA ASOCIADA A TIROIDITIS AUTOINMUNE. PRESENTACIÓN DE UN NUEVO CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Peña Porta JM<sup>1</sup>, Martínez Burillo A<sup>1</sup>, Moros García M<sup>2</sup>, Urbano Gonzalo O<sup>1</sup>, Díaz Romero I<sup>1</sup>, Martín Azara P<sup>1</sup>, Vicente de Vera Floristan C<sup>3</sup>, Álvarez Lipe R<sup>1</sup>

## Resumen

Aunque la asociación entre la enfermedad tiroidea y determinadas glomerulopatías es bien conocida, no son muchos los casos publicados hasta la fecha. Para ampliar la literatura referida a este tema aportamos un nuevo caso de tiroiditis autoinmune asociada a nefropatía membranosa y síndrome nefrótico que cursó hacia la enfermedad renal crónica terminal. Asimismo realizamos una revisión de la literatura publicada hasta la actualidad en relación con la asociación entre la disfunción tiroidea y las enfermedades glomerulares.

**Palabras clave:** nefropatía membranosa, tiroiditis autoinmune.

## Abstract

Although the association between thyroid disease and certain glomerulopathies is well known not many cases have been published to date. To enlarge the literature referring to this issue we report a new case of autoimmune thyroiditis associated with membranous nephropathy and nephrotic syndrome who reached end-stage renal disease. We also perform a literature review of reports published to date about the association between thyroid dysfunction and glomerular diseases.

**Keywords:** membranous nephropathy, autoimmune thyroiditis.

NEFROLOGÍA ARGENTINA 2015;13(2):xx-xx

## INTRODUCCIÓN

Presentamos un nuevo caso de síndrome nefrótico secundario a nefropatía membranosa asociada a tiroiditis autoinmune. Esta asociación es conocida, si bien hasta la fecha no son muchos los casos publicados<sup>1,2</sup>. Realizamos una revisión de la literatura sobre la relación entre las enfermedades glomerulares en general y la patología tiroidea autoinmune. Respecto de la nefropatía membranosa, revisamos los recientes hallazgos inmunológicos publicados que pueden servir de ayuda para diferenciar entre las formas idiopáticas y las secundarias, incluyendo las relacionadas con la patología tiroidea

## CASO CLINICO

Paciente varón de 32 años natural de otro país, con antecedentes de hipotiroidismo autoinmune diagnosticado ocho años atrás pero que no había seguido controles endocrinológicos ni realizado tratamiento continuado de su patología tiroidea por iniciativa propia. Seis meses antes del ingreso, y estando en su país de origen, acudió a urgencias por crisis hipertensiva y edemas en extremidades inferiores sin que se conocieran antecedentes previos de hipertensión arterial. Analíticamente se detectó una insuficiencia

renal con creatinina sérica de 5 mg/dl y proteinuria de 8 gramos en 24 horas con albúmina sérica de 2,9 g/dl. No se practicó una biopsia renal ni se inició tratamiento inmunosupresor, prescribiéndole antagonistas del calcio para la hipertensión arterial así como suplementos orales de hierro, bicarbonato sódico y carbonato cálcico junto con vitamina D. También se inició tratamiento con levotiroxina 100 µg cada 24 horas. Se desconoce cuál era en ese momento la situación de la función tiroidea.

Seis meses después, al regresar a España, es remitido a nuestro hospital desde atención primaria para valoración de los antecedentes mencionados.

La exploración física al ingreso mostraba: tensión arterial: 161/95 mmHg; frecuencia cardíaca: 70 p.m.; saturación de oxígeno: 98%. Paciente consciente y orientado, normocoloreado y normohidratado. Auscultación cardíaca rítmica, sin soplos. Auscultación pulmonar normal. Abdomen: blando, depresible, peristaltismo conservado. No se palpaban masas ni visceromegalias. No existían signos de irritación peritoneal. Edemas maleolares en extremidades inferiores. Pulsos pedios presentes. No signos de insuficiencia venosa. Puño percusión renal negativa. Fondo de ojo compatible con la normalidad.

En las pruebas de laboratorio destacaba la presencia de anemia con Hb 11,2 g/dl. Las proteínas totales estaban disminuidas (5,4 g/dl) al igual que la albúmina sérica (2,58 g/dl). La creatinina en plasma era de 4,57 mg/dl (filtrado glomerular estimado con la fórmula CKD-EPI: 15,8 ml/minuto). La proteinuria era de 6,2 g/24 horas. La TSH mostró unos niveles de 21,64 µU/ml (0,55-4,78) con T4 libre 1,14 (0,89-1,76). El estudio inmunológico únicamente mostró ANA positivo 1/80 moteado con Ac anti-DNA bicatenario negativo.

Las serologías de hepatitis B, C y VIH eran negativas. El ECG y la radiografía de tórax no mostraban alteraciones. En la ecografía abdominal presentaba ambos riñones discretamente disminuidos de tamaño, de morfología y ecoestructura normal, sin dilatación del sistema excretor.

1. Servicio de Nefrología.

2. Servicio de Anatomía Patológica.

3. Servicio de Medicina Interna.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza, España.

Correspondencia: José María Peña Porta | Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Avenida San Juan Bosco nº 15, 50009 Zaragoza | Teléfono: 976 76 57 00 (extensión 2505) | jpenaporta@gmail.com

Se practicó una biopsia renal percutánea que mostró la presencia de una nefropatía membranosa estadio III-IV con extensas áreas de atrofia tubular y fibrosis intersticial. Dada la severidad de las lesiones y el avanzado deterioro de la función renal no se administró tratamiento inmunosupresor iniciando tratamiento conservador con ARA II. Se incrementó la dosis de levotiroxina a 125 µg cada 24 horas. Dos meses después el paciente fue incluido en programa de diálisis peritoneal ambulatoria.

## DISCUSIÓN

Existe una importante interacción entre la glándula tiroidea y los riñones. El riñón está involucrado en el metabolismo y la eliminación de las hormonas tiroideas. Por otra parte, las hormonas tiroideas son necesarias para el crecimiento y desarrollo del riñón así como para el mantenimiento de la homeostasis del agua y los electrolitos. Desde un punto de vista clínico práctico es destacable que tanto la hiperfunción como la hipofunción tiroideas se acompañan de profundas alteraciones del metabolismo hidrosalino así como del correcto funcionalismo del sistema cardiovascular. Además, la pérdida de la capacidad de filtración glomerular se acompaña de cambios en la síntesis, secreción, metabolismo y eliminación de las hormonas tiroideas<sup>1,2</sup>. Por otro lado, se ha descrito que tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo autoinmune pueden asociarse con diversas formas de enfermedad glomerular<sup>1,2</sup>. La forma más habitual de presentación es la nefropatía membranosa (NM) con síndrome nefrótico (SN)<sup>3-8</sup>.

Se ha descrito que el SN se asocia con cambios en los niveles séricos de hormonas tiroideas. La pérdida urinaria de proteínas transportadoras como la TTR (transtirretina), TBG (globulina de unión a la tiroxina), prealbúmina y albúmina, junto con las hormonas tiroideas unidas a ellas, da como resultado una reducción de la T4 total y, a veces, de la T3 total. Estos cambios hormonales están relacionados tanto con el grado de proteinuria como con los niveles séricos de albúmina. No obstante, con frecuencia los pacientes permanecen eutiroides, dado que los niveles de T3 y T4 libres se sitúan habitualmente dentro de la normalidad. Este hecho sugiere que el tiroides es capaz de compensar las pérdidas urinarias incrementando la secreción de TSH y la síntesis de hormonas tiroideas manteniendo al paciente eutiroides. Sin embargo, en aquellos pacientes con una reserva tiroidea disminuida, puede desarrollarse un hipotiroidismo franco. De modo similar, el SN puede incrementar las necesidades de levotiroxina exógena en pacientes con hipotiroidismo<sup>1,2</sup>.

Dejando a un lado la NM, con menor frecuencia también se ha reportado que la disfunción tiroidea autoinmune se puede presentar junto a otras glomerulopatías como la nefropatía IgA<sup>9</sup> (NIgA), la glomerulonefritis membranoproliferativa<sup>10-12</sup> y la nefropatía por cambios mínimos<sup>13-16</sup> (NCM). Junto con estas asociaciones ya conocidas y bastante consolidadas en la literatura médica, recientemente se han publicado nuevas formas de afectación, que provisionalmente cabe calificar como anec-

dóticas pero que amplían el espectro de la asociación patológica entre ambos órganos: un caso de tiroiditis autoinmune asociado a nefropatía membranosa junto con lesiones glomerulares necrosantes y proliferación extracapilar con positividad a ANCA que se viene a unir a otro similar publicado previamente<sup>17,18</sup>. También hay reportados tres casos de una nueva entidad clínica que comprende tiroiditis, sarcoidosis y síndrome nefrótico. En dos de ellos por nefropatía por cambios mínimos<sup>19,20</sup> y en el tercero secundario a nefropatía IgA<sup>21</sup>. Finalmente se ha comunicado un caso reciente de tiroiditis autoinmune y glomerulosclerosis segmentaria y focal (GSSF) en un niño de seis meses de edad<sup>22</sup> y otro de un adulto con GSSF, síndrome nefrótico y tiroiditis autoinmune<sup>23</sup>.

Todos los casos mencionados anteriormente han sido publicados como observaciones aisladas. No obstante, un grupo de investigadores turcos ha reportado recientemente los resultados de una serie de veinte pacientes con hipotiroidismo autoinmune pertenecientes al mismo centro<sup>24</sup>. El 86% de los casos presentaban proteinuria, que en el 39,3% de todos ellos era superior a 3,5 g/24 horas. Además, en el 39,3% presentaban hematuria y finalmente en el 42,9% eran portadores de una insuficiencia renal crónica. Las biopsias renales detectaron la siguiente patología glomerular: 4 casos de GSSF, 4 casos de NM, 2 casos de NCM, 3 casos de NIgA, 3 casos catalogados por los autores como glomerulonefritis crónica (sin especificar nada más), un caso de amiloidosis y finalmente tres casos con hallazgos histológicos inespecíficos. Como complemento a lo anterior, hay que señalar que la enfermedad glomerular también se ha descrito tras el tratamiento contra el hipertiroidismo: específicamente, glomerulonefritis ANCA positiva tras tratamiento con propiltiouracilo<sup>25</sup> y nefropatía membranosa tras yodo radiactivo<sup>5</sup>. Por lo tanto, en el momento actual, la totalidad de las formas principales de enfermedades glomerulares se han visto de algún modo asociadas en la literatura médica a las enfermedades tiroideas; si bien, como hemos mencionado previamente, algunas de estas asociaciones se pueden considerar anecdóticas dado el escaso número de casos reportado, no sucede así con la NM, en la que existe mayor evidencia en la literatura respecto de su asociación con la patología tiroidea. A pesar de ello, la relación etiopatogénica entre ambos procesos no ha sido del todo dilucidada, si bien se barajan varias hipótesis.

Tradicionalmente, algunos autores han señalado que la coincidencia de la patología tiroidea y glomerular se podría explicar por la existencia de una patogenia autoinmune común a ambos procesos y la incidencia podría ser más alta de lo sospechado, encontrándose proteinuria en un elevado porcentaje de pacientes con tiroiditis autoinmune y enfermedad de Graves<sup>1,2,10</sup>. Se han descrito varios mecanismos involucrados en estas asociaciones I: la proteinuria puede promover el desarrollo de hipotiroidismo primario y por otro lado la activación del sistema inmune en el contexto de desórdenes renales o tiroideos podría inducir la formación de inmunocomplejos. La presencia de estos inmunocomplejos es común en los pacientes con patología tiroidea. Del mismo modo, en pacientes afectados de NM y tiroiditis de

Hashimoto se ha descrito la presencia de depósitos inmunes en la vertiente subepitelial de la membrana basal glomerular y también en la membrana basal del epitelio folicular tiroideo<sup>1,2,18</sup>. En el caso de la NM la secuencia etiopatogénica teórica sería la siguiente: en primer lugar, los antígenos de origen tiroideo liberados al torrente sanguíneo de modo secundario al daño tiroideo originado por el proceso autoinmune atravesarían la membrana basal glomerular depositándose en la vertiente subepitelial de ella. Posteriormente, la llegada de anticuerpos específicos contra dichos antígenos conllevaría la formación in situ de inmunocomplejos, con la consiguiente activación del sistema del complemento y, mediado por este, el daño de la barrera de filtración glomerular<sup>27,32</sup>.

Existen varios datos que apoyarían la patogenia autoinmune de esta relación bidireccional. En primer lugar, la asociación de diversas nefropatías y enfermedades tiroideas de origen autoinmune, tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo; en segundo lugar, la asociación con otras enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus tipo uno y, finalmente, la presencia de dichos depósitos de inmunoglobulinas y tiroglobulina en los glomérulos de algunos pacientes, como ya se ha comentado anteriormente. No obstante, respecto de este último hecho, existen discrepancias entre los autores a la hora de otorgar un papel patogénico a la presencia de los depósitos glomerulares, sobre todo cuando la biopsia renal corresponde a una nefropatía membranosa, que, como se ha mencionado, es la glomerulopatía descrita con mayor frecuencia en asociación con la tiroiditis<sup>26</sup>. Esta polémica se extiende a todas las formas de nefropatía membranosa denominadas secundarias, que incluyen también las asociadas a tumores sólidos, hepatitis virales y las relacionadas con determinados fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos, pues hasta el momento no se ha podido demostrar fehacientemente una relación etiopatogénica indiscutible entre ambos procesos<sup>27</sup>.

En este sentido, la reciente descripción de los anticuerpos antirreceptor tipo M de la fosfolipasa A2 (PLA2R), presentes en el 70-80% de pacientes afectos de NM idiopática, puede ayudar a los clínicos a diferenciar entre las formas primarias y secundarias de esta nefropatía<sup>28</sup>. Las tinciones de inmunohistoquímica aplicables a las muestras de las biopsias renales, que detectan en los glomérulos la presencia de PLA2R, complementan al resultado de los anticuerpos<sup>29</sup>. Se han descrito casos de NM con negatividad de los anticuerpos pero con depósitos glomerulares positivos, lo que también apoya el diagnóstico de NM idiopática. Hay que destacar que esta tinción se puede aplicar de modo retrospectivo a las muestras histológicas del pasado y de este modo aclarar las dudas que pudieran haber existido en algunos casos, como en el reportado por nosotros aquí<sup>30</sup>. Si nuestro paciente hubiera presentado unos anticuerpos anti-PLA2R negativos, así como ausencia de depósitos por inmunohistoquímica en la biopsia renal el diagnóstico de NM secundaria a tiroiditis autoinmune se hubiera visto refrendado. Dicha determinación no se pudo realizar en nuestro caso. Se ha llegado a plantear incluso que en un futuro próximo

no sería necesario realizar la biopsia renal en los pacientes afectos de síndrome nefrótico con positividad para los anti-PLA2R y bajo riesgo de progresión. La presencia de estos anticuerpos indicaría la existencia de una nefropatía membranosa de origen primario pudiéndose descartar las formas secundarias<sup>31</sup>. Los cambios morfológicos glomerulares también son importantes. En las formas primarias de NM no son habituales los depósitos mesangiales o subendoteliales, mientras que sí pueden verse en las formas secundarias. En las formas primarias existe un predominio de depósitos de IgG4 en la tinción para inmunofluorescencia, mientras que en las formas secundarias los depósitos predominantes corresponden a IgG1, IgG2 o IgG3<sup>27</sup>.

El tratamiento de la tiroiditis de Hashimoto no está claro; se recomienda tratamiento hormonal sustitutivo en los casos de tiroiditis con repercusión clínica, no habiéndose llegado a un consenso claro en los casos subclínicos<sup>8</sup>. La evolución de la glomerulonefritis tras el tratamiento de la patología tiroidea es mal conocida y variable.

Aunque el tratamiento de la NM idiopática está bien establecido en las guías clínicas<sup>33</sup>, no está tan clara la estrategia terapéutica a aplicar en aquellas formas teóricamente secundarias, como puede ser el caso de la NM asociada a enfermedades tiroideas autoinmunes. Así, existe cierta disparidad de criterios en los pocos casos publicados hasta ahora en la literatura.

Se han descrito casos de desaparición de la proteinuria tras el tratamiento sustitutivo hormonal<sup>7</sup>, pero no siempre ocurre así e incluso puede que el desarrollo de la glomerulonefritis ocurra tras el tratamiento de la enfermedad tiroidea en fase de eutiroidismo clínico<sup>4</sup>. En nuestro paciente el tratamiento hormonal no tuvo ninguna influencia en la evolución de la enfermedad renal, aunque probablemente fue determinado por el hecho de que se inició demasiado tarde, cuando el hipotiroidismo ya había evolucionado durante años. En algunos casos descritos en la literatura se han llegado a emplear esteroides e inmunosupresores con buenos resultados en general, aunque no existe un consenso al respecto sobre las pautas a aplicar. Esto va a depender del contexto clínico de cada paciente. Los esteroides estarían indicados de inicio en los casos de síndrome nefrótico con histología correspondiente a nefropatía por cambios mínimos. El empleo de otros inmunosupresores, como los agentes alquilantes, se reservaría para aquellos casos con otras glomerulopatías en la biopsia renal, como la NM. Otras opciones terapéuticas incluyen el tratamiento con yodo o la tiroidectomía radical, que han sido eficaces en algunos casos que cursaban con brotes continuados<sup>15</sup>.

Como conclusión, al igual que han hecho otros autores con anterioridad<sup>4,7,8</sup>, queremos resaltar la necesidad de investigar la función tiroidea en los casos de síndrome nefrótico aparentemente idiopático. Hoy en día disponemos de nuevas herramientas, como los anticuerpos anti-PLA2R, que pueden ayudarnos a diferenciar las formas primarias de las secundarias en aquellos casos en los que la histología se corresponde con una NM.

## BIBLIOGRAFIA

- Iglesias P, Diez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160:503–515.
- Mariani L, Berns J. The renal manifestations of thyroid disease. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 22–26.
- Iwaoka T, Umeda T, Nakayama M, Shimada T, Fuji Y, Miura F, Sato T. A case of membranous nephropathy associated with thyroid antigens. *Jap J Med* 1982; 21: 29– 34.
- Rodríguez P, Gómez Campderá FJ, García de Vinuesa MS, Niembro E, Rodríguez M, Luño J, et al. Nefropatía membranosa asociada a tiroiditis autoinmune. *Nefrología* 1996;16:558– 61.
- Becker BA, Fenves AZ, Breslau NA. Membranous glomerulonephritis associated with Graves' disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 369–373.
- Merino JL, Fernández Lucas M, Teruel JL, Valer P, Moreira V, Arambarri M, Ortuño J. Nefropatía membranosa asociada a tiroiditis, pancreatitis crónica e insuficiencia suprarrenal de etiología inmune. *Nefrología* 2004; 24: 376–379.
- Peña Porta JM, González Igual J, de Vera Floristán CV. Autoimmune thyroiditis, subclinical hypothyroidism, and nephrotic syndrome caused by membranous nephropathy. *Nefrología.* 2008;28:572–3.
- Ruiz-Zorrilla C, Gómez B, Rodrigo A, Molina A. Glomerulonefritis Membranosa secundaria a tiroiditis de Hashimoto. *Nefrología* 2010; 30: 480–481.
- Sasaki H, Joh K, Ohtsuka I, Ohta H, Ohhashi T, Hoashi S, Takahashi T, Tokuda T, Koyama K, Isogai Y. Interstitial nephritis associated with glomerulonephritis in a patient with Hashimoto's disease and idiopathic portal hypertension. *Internal Medicine* 1992; 31: 641–648.
- Valentín M, Bueno B, Gutiérrez E, Martínez A, González E, Espejo B, Torres A. Glomerulonefritis membranoproliferativa hipocomplementémica asociada a tiroiditis autoinmune. *Nefrología* 2004; 24: 43–48.
- Dizdar Ö, Kahraman S, Gençtoy G, Ertay D, Arici M, Altun B, Yasavul Ü, Turgan Ç. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with type 1 diabetes mellitus and Hashimoto's tiroiditis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 988–989.
- Gurkan S, Dikman S, Saland MJ. A case of autoimmune thyroiditis and membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 193–197.
- Cabezuelo JB, Enriquez R, Antolin A, Teruel A, Sánchez Llinares JR, Sirvent AE, González Martínez C. Nefropatía de cambios mínimos asociada a adenocarcinoma de origen indeterminado e hipotiroidismo autoinmune. *Nefrología* 1996; 16: 88–91.
- Aleixandre F, Navarro C, Velasco R, Jover J. Síndrome nefrótico corticoc sensible y tiroiditis de Hashimoto simultáneos. *Ann Pediatr (Barc)* 2004; 61: 191–192.
- Esteve V, Fontseré, Taurina A, Ramírez M. Enfermedad de Graves, hipotiroidismo farmacológico y síndrome nefrótico por enfermedad de cambios mínimos. *Nefrología* 2008; 28: 230–231.
- Iwazu Y(1), Nemoto J, Okuda K, Nakazawa E, Hashimoto A, Fujio Y, Sakamoto M, Ando Y, Muto S, Kusano E. A case of minimal change nephrotic syndrome with acute renal failure complicating Hashimoto disease. *Clin Nephrol.* 2008; 69:47–52.
- Kageyama Y, Hamaguchi. K. Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-positive microscopic polyarteritis (MPA) associated with Hashimoto's thyroiditis and increased serum rheumatoid factor. *Clin Exp Nephrol* 2000; 4:335–340.
- 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: 1–4.
- Mündlein E, Greten T, Ritz E. Graves' disease and sarcoidosis in a patient with minimal-change glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:860–862.
- Nishimoto A, Tomiyoshi Y, Sakemi T, Kanegae F, Nakamura M, Ikeda Y, Shimazu K, Yonemitsu N. Simultaneous occurrence of minimal change glomerular disease, sarcoidosis and Hashimoto's thyroiditis. *Am J Nephrol.* 2000; 20:425–8.
- Nishiki M, Murakami Y, Yamane Y, Kato Y. Steroid sensitive nephrotic syndrome, sarcoidosis and thyroiditis—a new syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2008–2010.
- Urbano F, Acquafredda A, Aceto G, Penza R, Cavallo L. Unusual pediatric co-morbidity: autoimmune thyroiditis and cortico-resistant nephrotic syndrome in a 6-month-old Italian patient. *Ital J Pediatr.* 2012; 23: 38:57.
- Yeoh EC, Claude JR, Rajasoorya C. Paradox of rising thyroid stimulating hormone despite increasing thyroxine dose in hypothyroidism and the association with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton).* 2013; 18:647–8.
- Koçak G, Huddam B, Azak A, Ortobozkoyun L, Duranay M. Coexistent findings of renal glomerular disease with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76: 759–762.
- Yu F, ChenM,Gao Y, Wang SX, Zou WZ, Zhao MH, Wang HY: Clinical and pathological features of renal involvement in propylthiouracil associated ANCA-positive vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 607–614.
- Beck LH. Membranous nephropathy and malignancy. *Seminars in Nephrology* 2010; 30: 635–644.
- Ponticelli C, Glassock R. Glomerular diseases: membranous nephropathy-A modern view. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 609–616.
- Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361:11–21.
- Larsen CP, Messias NC, Silva FG, et al. Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Mod Pathol* 2013; 26:709.
- Svobodova B, Honsova E, Ronco P, et al. Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:1839.
- Hofstra J, Wetzles F. Phospholipase A2 receptor antibodies in membranous nephropathy: unresolved issues. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:1137–1139.
- Glassock RJ. Human Idiopathic Membranous Nephropathy – A Mystery Solved? *N Engl J Med* 2009; 361: 81–83.
- Beck L, Bomback AS, Choi MJ, Holzman LB, Langford C, Mariani LH, Somers MJ, Trachtman H, Waldman M. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2013; 62:403–41.