

► Caso clínico

Síndrome de nefritis túbulo-intersticial y uveítis (*TINU*) en un paciente mexicano. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome in a mexican patient. Case report and literature review

Francisco Cárdenas-Velázquez,¹ Juan Carlos Serna-Ojeda,² Claudia Recillas-Gispert.¹

¹ Servicio de Oftalmología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México D.F., México.

² Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana. México D.F., México.

Palabras clave:

Catarata, nefritis túbulo-intersticial, síndrome de TINU, síndrome óculo-re-
nal, uveítis, México.

► Resumen

El síndrome de *TINU* es una entidad rara, que cursa con nefritis tubulointerstitial y uveítis anterior bilateral. En este artículo, se presenta el caso de una paciente femenina de 51 años de edad, diagnosticada con este síndrome en nuestra Institución y quien desarrolla cataratas subcapsulares bilateralmente, como consecuencia de su tratamiento sistémico con esteroides. Se describe el seguimiento de la paciente y su respuesta a la cirugía ocular. Además se hace una revisión de la literatura sobre el tema.

► Abstract

TINU syndrome is a rare entity that develops tubulointerstitial nephritis and bilateral anterior uveitis. In this article we present the case of a 51-year-old female diagnosed for this syndrome at our institution and who developed subcapsular cataracts bilaterally as a consequence of the treatment with steroids. We describe the long-term follow-up and the response to ocular surgery. We also include literature review.

Keywords:

Cataract, tubulointerstitial nephritis, TINU syndrome, oculorenal syndrome, uveitis, Mexico.

► Introducción

La relación de las uveítis con diversas enfermedades sistémicas está bien establecida. En muchas ocasiones, la presencia de una enfermedad que afecte a otros órganos vitales no se sospecha hasta que se realizan procedimientos diagnósticos, posteriores a la afectación ocular.¹ Por ello, debe considerarse siempre dentro de los diagnósticos diferenciales de las uveítis, patologías de carácter sistémico.

Una entidad rara pero que debe considerarse por los oftalmólogos, es el síndrome de nefritis túbulo-intersticial y uveítis (TINU, por sus siglas en inglés), el cual consiste en un grupo de signos y síntomas relacionados con ataque al estado general, en donde se presenta daño renal de tipo tubular, y en la mayoría de los casos se acompaña de una uveítis anterior bilateral.

En este reporte, presentamos el caso de un paciente con síndrome de TINU, considerando su diagnóstico, tratamiento y el seguimiento a largo plazo, incluyendo la respuesta a la cirugía de catarata.

► Presentación del caso

Paciente femenina de 51 años de edad, quien inicia su padecimiento en noviembre de 2003, presentando astenia, adinamia, hiporexia, escalofríos y pérdida de 10 Kg de peso en dos meses y medio. Acude con médico particular, quien diagnostica anemia en base a estudios de laboratorio y da tratamiento con hierro oral, reportando leve mejoría de los síntomas.

Tres semanas después, presenta disminución de la agudeza visual e hiperemia conjuntival en ojo derecho (OD), por lo que acude con médico oftalmólogo, quien realiza diagnóstico de uveítis anterior bilateral e inicia tratamiento con prednisolona tópica. La mejoría del cuadro es transitoria. Un mes después se agrega fotofobia, dolor ocular constante y nictalopía, así como artralgias, parestesias a nivel de hombros y fiebre no cuantificada, por lo cual es referida para su estudio al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. La paciente tiene como único antecedente de importancia el padecer vitiligo desde la infancia.

A la exploración oftalmológica se encontró una agudeza visual de 20/40 en OD, que corregía

con refracción a 20/25 y de 20/25 en ojo izquierdo (OI). Los movimientos oculares, reflejos pupilares y la exploración de anexos fueron normales. En la exploración del segmento anterior, el OD presentaba cámara anterior formada, sin celularidad y con presencia de sinequias posteriores en iris (**Figura 1**), y el OI cámara anterior formada sin alteraciones. La presión intraocular (PIO) por aplanamiento fue de 16 mmHg en OD y de 14 mmHg en OI. No se encontraron datos patológicos en la revisión del fondo de ojo en ambos ojos (AO).

Por el cuadro de afección sistémica, se valora a la paciente en conjunto con Servicio de Medicina Interna y se solicitan laboratorios, los cuales mostraron anemia microcítica hipocrómica y velocidad de sedimentación globular elevada (51 mm/h). El examen general de orina evidenciaba la presencia de proteínas (0.70 g/L), glucosuria (2.7 g/L) y hematuria microscópica (4+). La química sanguínea mostraba datos de daño renal (nitrógeno ureico 19.1 mg/dL, urea 40.87 mg/dL, creatinina 1.65 mg/dL). Los estudios de gabinete incluyeron una radiografía de tórax normal y un ultrasonido renal, sin alteraciones relevantes.

El estudio inmunológico mostró lo siguiente: C3 y C4 normales, anticuerpos antinucleares patrón nuclear 1:320 y patrón citoplásmico 1:640, anti-Ro y anti-La normales, anti-DNA negativo, anti-ENA RNP y SM normales, factor reumatoide negativo y c-ANCA 1:40.

La función renal de la paciente continúa deteriorándose, por lo que tres meses después, se

► **Figura 1.** Imagen clínica del ojo derecho en la primera exploración. Se muestran sinequias posteriores.



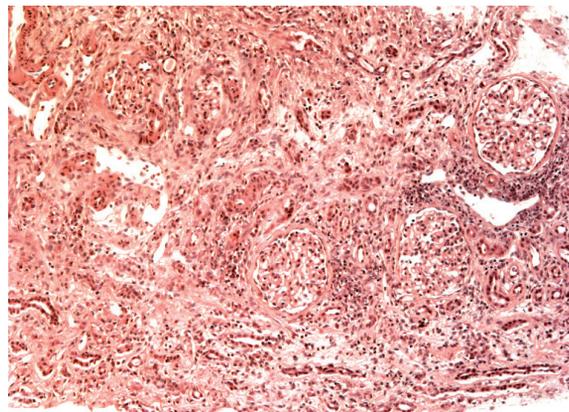
decide realizar una biopsia renal en donde se diagnostica nefritis túbulo-intersticial (**Figura 2**). Se inicia tratamiento con prednisona oral 1 mg/Kg/día con pauta descendente y azatioprina 50 mg, como ahorrador de esteroides durante tres meses. Con esto la función renal mejora, pero al suspender el esquema de esteroides, la paciente presenta dolor ocular, hiperemia conjuntival y disminución de la agudeza visual en AO.

En la revisión oftalmológica, se encuentra una agudeza visual de 20/60 en OD y de 20/200 en OI. El segmento anterior del OD con celularidad 2+, de acuerdo a la clasificación del grupo para la estandarización de la nomenclatura en uveítis y la presencia de sinequias posteriores. El OI con presencia de fibrina en cámara anterior, celularidad 4+ y depósitos retroqueráticos finos.² PIO de 11 mmHg y fondo de ojo sin alteraciones en AO.

Por la presencia de uveítis anterior bilateral no granulomatosa y los hallazgos en la biopsia renal, cumple con los criterios diagnósticos para síndrome de *TINU* definitivo. Se inicia tratamiento con prednisona tópica en AO, y se inician nuevamente esteroides sistémicos.

En el seguimiento a largo plazo, la paciente desarrolla cataratas subcapsulares posteriores en AO como secuela de la uveítis y del tratamiento con esteroides. Se decide cirugía de facoemulsificación con implante de lente intraocular en OD, por la baja agudeza visual y porque cursaba con periodo de inactividad de la uveítis. Se realizó ruptura de sinequias posteriores con viscoelástico, sin poderse quitar la membrana del borde pupilar, por lo que se procedió a dilatar mecánicamente con ganchos de Sinsky. Esta maniobra produjo desgarros del esfínter por su falta de elasticidad, pero no hubo sangrado y se logró dilatar la pupila suficientemente para hacer la facoemulsificación y la colocación del lente intraocular sin complicación alguna. En el posoperatorio se notó una reactivación de la uveítis, que fue tratada con esteroides tópicos mientras tomaba azatioprina 50 mg e hidroxiquina 200 mg. A pesar del tratamiento permaneció con celularidad en cámara anterior por tres meses. Dos años después se realiza misma cirugía de catarata en OI. En este ojo no había membrana pupilar y se logró una buena dilatación, con esto se pudo realizar la facoemulsificación sin problemas. En esta ocasión, con persistencia de la celularidad por cinco meses y teniendo dos reactivaciones de uveítis. Nunca presentó elevación de la PIO con los

► **Figura 2.** Biopsia renal. Infiltrado inflamatorio agudo y crónico tubular con presencia de eosinófilos, atrofia en 80% y fibrosis intersticial en 60% compatible con nefritis túbulo-intersticial. Tinción hematoxilina – eosina (H&E).



esteroides tópicos o sistémicos. El tratamiento en su seguimiento ha consistido en modificaciones de los esquemas de esteroides tópicos, así como de la prednisona y la azatioprina sistémicas. La función renal se ha mantenido estable desde que se realizó el diagnóstico. Su capacidad visual en la actualidad es de 20/25 en AO.

► Discusión

En 1975, Dobrin reportó los primeros dos casos de pacientes con nefritis túbulo-intersticial eosinofílica que presentaban uveítis anterior y granulomas de la médula ósea,³ pero fue hasta 1988 que Rosenbaum presenta por primera vez este síndrome en la literatura de oftalmología.⁴ Desde entonces se han descrito aproximadamente 200 casos, aunque la mayoría en relación a reportes de nefrología tanto pediátrica como de adultos.^{5,6}

El síndrome de *TINU* ocurre más frecuentemente en mujeres con una relación 3:1, aunque la proporción de pacientes varones ha ido en aumento a través de los años.⁷ Es más común que se presente en niños, con un edad media de inicio a los 15 años, aunque se ha reportado en otros grupos de edad, como la paciente de nuestro caso e incluso en pacientes de edad avanzada.⁸ Parece que este síndrome no tiene preferencia por alguna raza, ya que se han realizado reportes de pacientes

de distintos grupos étnicos, aunque son pocos los que puntualizan una zona geográfica específica.⁹ Acorde a nuestra búsqueda, este es el primer caso reportado en un paciente mexicano. También existen reportes de casos en familiares, aunque no en múltiples miembros.¹⁰⁻¹²

La etiología de este síndrome es aún incierta. En aproximadamente la mitad de los casos, pueden identificarse factores de riesgo para la nefritis intersticial aguda, siendo el antecedente de uso de medicamentos el más común. El uso de antibióticos se encontró como el más común en 24% de los casos, seguido de antiinflamatorios no esteroideos. En algunos reportes el síndrome de TINU se ha relacionado con infecciones como el virus de Epstein-Barr, toxoplasmosis, varicela zóster y chlamydia.¹³⁻¹⁶ Además se ha encontrado la presentación de este síndrome en relación con otras condiciones autoinmunes, tales como hipertiroidismo, sacroileítis y hepatitis granulomatosa.¹⁷⁻¹⁹ Se sabe que la inmunidad mediada por células, sobre todo la relacionada con linfocitos T desempeña un rol importante. Los investigadores han demostrado la asociación de este síndrome con antígenos leucocitarios humanos (HLA), destacando que la asociación con HLA-DRB1*0102 presenta una de las mayores relaciones reportadas en la literatura médica, y en estudios más recientes se ha encontrado que este alelo puede estar relacionado con la predisposición en general, al desarrollo de uveítis anteriores bilaterales agudas.^{20,21} En poblaciones específicas se ha encontrado la relación con otros HLA, como el HLA-DR14 en pacientes españoles y el HLA-A24 en pacientes japoneses.^{22,23} Incluso se ha reportado la presencia de autoanticuerpos en células tubulares del riñón, cuerpo ciliar e iris en inmunofluorescencia indirecta, que podrían reaccionar contra un posible antígeno común, así como la presencia de anticuerpos contra la proteína C reactiva modificada.^{24,25}

El síndrome de TINU la mayoría de las veces (65%) inicia con signos y síntomas poco específicos, los cuales son atribuidos a la nefritis intersticial como en nuestra paciente, aunque en un porcentaje menor pueden ocurrir primero o al mismo tiempo los síntomas oculares. Los síntomas sistémicos más comunes son fiebre, pérdida de peso, fatiga, malestar general y anorexia. Aproximadamente un mes después inician los síntomas de la uveítis, siendo los más comunes dolor ocular, hiperemia conjuntival, visión disminuida y

fotofobia.²⁶ El patrón más característico de presentación es de una uveítis anterior bilateral, siendo mucho más frecuente en pacientes menores de 20 años, pero puede presentarse como uveítis posterior o como panuveítis.^{27,28} La recurrencia de la uveítis es común y se presenta en muchos de los pacientes, y aunque el mayor porcentaje solamente experimenta un episodio adicional, pueden llegar a tener un curso prolongado con múltiples exacerbaciones. La complicación más común es la formación de sinequias posteriores, aunque se han reportado otras más raras como coroiditis multifocal bilateral, edema de los discos ópticos y neuroretinitis.²⁹⁻³¹ La formación de catarata se ha reportado en el 21% de los pacientes, siendo usualmente ocasionada por la terapia sistémica con corticosteroides.²⁶

Los estudios de laboratorio muestran datos de función renal alterada como son creatinina y nitrógeno ureico en sangre elevados, inicialmente en poca cantidad pero que tienden a elevarse conforme progresa el daño.²⁸ Prácticamente todos los pacientes presentan anemia y una velocidad de sedimentación globular mayor de 50 mm/h. El examen general de orina típicamente reporta proteinuria de bajo grado, hematuria microscópica y glucosuria. Los anticuerpos que han sido detectados en serología son ANAs, factor reumatoide, anti-DNA, anticardiolipinas y c-ANCA.³²⁻³⁴

En base a la revisión de todos los casos reportados de síndrome de TINU, Mandeville propuso establecer criterios diagnósticos considerando la posibilidad de que el paciente tenga la enfermedad y categorizando como definitivo, probable o posible.²⁶ Un diagnóstico definitivo requiere de comprobar la presencia de una nefritis intersticial aguda mediante biopsia renal o criterios clínicos completos, asociada a una uveítis típica que debe ser anterior, bilateral, con o sin uveítis intermedia o posterior, y que su inicio sea menor de dos meses antes o 12 meses después del inicio de la nefritis. Es importante recordar que esta enfermedad se considera de exclusión, por lo que deben descartarse otros posibles diagnósticos, además de que el clínico debe tener una alta sospecha, puesto que las manifestaciones pueden estar separadas por meses de diferencia.

El estudio de las uveítis puede orientarse en base al patrón de presentación clínica, incluso en este síndrome donde puede presentarse con distintos patrones, aún teniendo una manifestación

clásica.³⁵ Los diagnósticos diferenciales abarcan múltiples enfermedades que tienen afectación oftálmica y renal, en las que resaltan patologías autoinmunes e infecciosas, y en donde otros hallazgos oculares o el involucro de otros órganos puede facilitar la orientación.³⁶ Las enfermedades inmunológicas a considerar son el síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Behçet.³⁷ De igual manera, el estudio clínico y los estudios complementarios deben descartar una etiología de origen infecciosa, principalmente la sarcoidosis.³⁸

Aunque al momento no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados, la mayor parte de los casos reportados siguen un esquema de tratamiento similar. La uveítis anterior usualmente se trata con corticosteroides tópicos y agentes ciclopléjicos. Los esteroides orales se han utilizado en los casos de uveítis severa, en las recurrencias que no responden a tratamiento tópico y en los que el daño renal es progresivo.⁷ En algunos pacientes se utilizan medicamentos inmunomoduladores, cuando los episodios de uveítis no se controlan con esteroides sistémicos, o cuando existe la preocupación de los efectos adversos por su uso mantenido.

No muchos de los casos describen el seguimiento a largo plazo. A pesar de lo común de las recurrencias de uveítis, no se han reportado casos con pérdida de visión severa y la agudeza visual en el seguimiento final es buena.²⁸ La función renal mejora de manera espontánea en la mayoría de los casos, de lo contrario puede usarse tratamiento a base de esteroides sistémicos con buenos resultados.³⁹ En este reporte mostramos el resultado de la cirugía de catarata en un paciente con síndrome de TINU, que evidencia recurrencias de uveítis y persistencia de la celularidad por meses, en el periodo posoperatorio sin relación con la nefritis.

► Conclusiones

El síndrome de TINU es una entidad que aunque rara, debe conocerse debido a la importancia de su sospecha diagnóstica. Su seguimiento debe consistir en un abordaje multidisciplinario.

Referencias

- Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C, et al. Uveitis and systemic disease. *Br J Ophthalmol* 1992;76(3):137-141.
- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140(3):509-16.
- Dobrin RS, Vernier RL, Fish AJ. Acute eosinophilic interstitial nephritis and renal failure with bone marrow-lymph node granulomata and anterior uveitis. *Am J Med* 1975;59:325-333.
- Rosenbaum JT. Bilateral anterior uveitis and interstitial nephritis. *Am J Ophthalmol* 1988;105:534-537.
- Vohra S, Eddy A, Levin AV, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis in children and adolescents. Four new cases and a review of the literature. *Pediatr Nephrol* 1999;13:426-432.
- Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:8-11.
- Sinnamon KT, Courtney AE, Harron C, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: epidemiology, diagnosis and management. *NDT Plus* 2008;2:112-116.
- Salu P, Stempels N, Vanden Houde K, et al. Acute tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in the elderly. *Br J Ophthalmol* 1990;74(1):53-55.
- Sanchez-Burson J, Garcia-Porrúa C, Montero-Granados R, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in Southern Spain. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32(2):125-129.
- Dusek J, Urbanova I, Stejskal J, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in a mother and her son. *Pediatr Nephrol* 2008;23(11):2091-2093.
- Tanaka H, Waga S, Nakahata T, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in two siblings. *Tohoku J Exp Med* 2001;194(1):71-74.
- Howarth L, Gilbert RD, Bass P, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis in monozygotic twin boys. *Pediatr Nephrol* 2004;19(8):917-919.
- Grefer J, Santer R, Ankermann T, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis in association with Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Nephrol* 1999;13(4):336-339.
- Guignard JP, Torrado A. Interstitial nephritis and toxoplasmosis in a 10-year-old child. *J Pediatr* 1974;85:381-382.
- Ljutiac D, Glavina M. Tubulointerstitial nephritis with uveitis syndrome following varicella zoster reactivation. *Nephron* 1995;71:485-486.
- Stupp R, Mihatsch MJ, Matter L, et al. Acute tubulo-interstitial nephritis with uveitis (TINU syndrome) in a patient with serologic evidence for Chlamydia infection. *Klin Wochenschr* 1990;68(19):971-975.
- Paul E, Van Why S, Carpenter TO. Hyperthyroidism: a novel feature of the tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Pediatrics* 1999;104:314-317.
- Cigni A, Soro G, Faedda R, et al. A case of adult-onset tubulointerstitial nephritis and uveitis ("TINU syndrome") associated with sacroileitis and Epstein-Barr virus infection with good spontaneous outcome. *Am J Kidney Dis* 2003;42(3):E4-10.
- Segev A, Ben-Chitrit S, Orion Y, et al. Acute eosinophilic interstitial nephritis and uveitis (TINU syndrome) associated with granulomatous hepatitis. *Clin Nephrol* 1999;51(5):310-313.
- Levinson RD, Park MS, Ridders SM, et al. Strong Associations between Specific HLA-DQ and HLA-DR Alleles and the Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:653-657.
- Mackensen F, David F, Schwenger V, et al. HLA-DRB1*0102 is associated with TINU syndrome and bilateral, sudden-onset anterior uveitis but not with interstitial nephritis alone. *Br J Ophthalmol* 2011;95(7):971-975.
- Gorroño-Echebarría MB, Calvo-Arrabal MA, Albarrán F, et al. The tuberculo-interstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome is associated with HLA-DR14 in Spanish patients. *Br J Ophthalmol* 2001;85(8):1010-1011.
- Iitsuka T, Yamaguchi N, Kobayashi M, et al. HLA tissue types in patients with acute tubulointerstitial nephritis accompanying uveitis. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1993;35(6):723-731.
- Abed L, Merouani A, Haddad E, et al. Presence of autoantibodies against tubular and uveal cells in a patient with tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1452-1455.
- Tan Y, Yu F, Qu Z, et al. Modified C-reactive protein might be a target autoantigen of TINU syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(1):93-100.
- Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001;46(3):195-208.
- Mackensen F, Smith JR, Rosenbaum JT. Enhanced recognition, treatment, and prognosis of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Ophthalmology* 2007;114(5):995-999.
- Goda C, Kotake S, Ichiishi A, et al. Clinical Features in Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis (TINU) Syndrome. *Am J Ophthalmol* 2005;140(4):637-641.
- Derzko-Dzulynsky L, Rabinovitch T. Tubulointerstitial nephritis and uveitis with bilateral multifocal choroiditis. *Am J Ophthalmol* 2000;129:807-809.
- Menezes V, Ram R. Tubulo-interstitial nephritis and uveitis with bilateral optic disc oedema. *Eye* 2004;18(5):536-537.
- Leclaire-Collet A, Villeroy F, Vasseneix C, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU syndrome) with unilateral neuroretinitis: a case report. *Eur J Ophthalmol* 2004;14(4):334-337.
- Okada K, Okamoto Y, Kagami S, et al. Acute interstitial nephritis and uveitis with bone marrow granulomas and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Am J Nephrol* 1995;15(4):337-342.



33. Chen HC, Sheu MM, Tsai JH, et al. Acute tubulo-interstitial nephritis and uveitis with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in an adult: an autoimmune disorder? *Nephron* 1998;78(3):372.
34. Simon AH, Alves-Filho G, Ribeiro-Alves MA. Acute tubulointerstitial nephritis and uveitis with antineutrophil cytoplasmic antibody. *Am J Kidney Dis* 1996;28(1):124-127.
35. Bañares A, Jover JA, Fernández-Gutiérrez B, et al. Patterns of uveitis as a guide in making rheumatologic and immunologic diagnoses. *Arthritis Rheum* 1997;40(2):358-370.
36. Izzedine H. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU): a step forward to understanding an elusive oculorenal syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1095-1097.
37. Izzedine H, Bodaghi B, Launay-Vacher V, et al. Oculorenal Manifestations in Systemic Autoimmune Diseases. *Am J Kidney Dis* 2004;43:209-222.
38. Izzedine H, Buhaescu I, Bodaghi B, et al. Oculo-renal disorders in infectious diseases. *Int Ophthalmol* 2004;25(5-6):299-319.
39. Nakai K, Fujii H, Hara S, et al. Successful treatment of progressive renal injury due to granulomatous tubulointerstitial nephritis with uveitis. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15(5):765-768.