

Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis

Interstitial Tubule Nephritis Syndrome and Uveitis

Raymed Antonio Bacallao Méndez, Laura López Marín, Betsy Llerena Ferrer

Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López". La Habana, Cuba.

RESUMEN

El síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis es una causa infrecuente de disfunción renal aguda en los adultos. El diagnóstico puede hacerse difícil, pues con frecuencia no coinciden temporalmente los síntomas oculares y renales. Se presentaron dos casos de síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis en adultos, con evolución favorable con tratamiento esteroideo sistémico.

Palabras clave: nefritis tubulointersticial; uveítis; disfunción renal aguda; biopsia renal; TINU.

ABSTRACT

Tubulointerstitial nephritis syndrome and uveitis is an uncommon cause of acute renal dysfunction in adults. The diagnosis can be difficult, as ocular and renal symptoms often do not coincide temporarily. Two cases of tubulointerstitial nephritis syndrome and uveitis in adults, with favorable evolution with systemic steroid treatment are presented in this paper.

Keywords: tubulointerstitial nephritis; uveitis; acute renal dysfunction; renal biopsy; TINU.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de nefritis intersticial y uveítis (TINU por sus siglas en inglés), descrito por primera vez por *Dobrin* y otros, en 1975,¹ se ha reportado desde entonces en más de 200 casos, la mayoría en pacientes pediátricos. Solo hay un reporte cubano previo.² La epidemiología de este síndrome muestra que predomina en adolescentes y mujeres jóvenes, con una media de edad de 15 años.³ No se reporta predominio racial.⁴ Se ha descrito una fuerte asociación con el sistema mayor de histocompatibilidad (HLA), especialmente con los alelos DQA1*01, DQB1*05 y DRB1*01.⁵ El diagnóstico de TINU se hace por la combinación de uveítis y nefritis tubulointersticial, pues no tiene hallazgos patognomónicos.⁶

La uveítis pudiera ocurrir (se ha observado que ocurre) desde 2 meses antes de la nefritis tubulointersticial, hasta 14 meses luego de los síntomas renales, además de los casos en que se presentan de forma concurrente. No obstante, la mayoría de los casos presentan los síntomas oculares luego de las manifestaciones renales, lo que puede hacer difícil el diagnóstico, pues se suelen diagnosticar como eventos independientes.^{4,7} En los casos que se presentan a continuación, al parecer, las manifestaciones renales precedieron a las oculares, pero el diagnóstico de nefritis se hizo luego de estar instaurada la uveítis.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso 1

Paciente masculino, de 45 años de edad, con antecedente de buena salud, que 9 meses antes de su hospitalización notó en la orina un incremento de la espuma, así como un color más oscuro de lo usual, pero no le dio importancia. Cuatro meses después comenzó con poliartralgia y febrícula vespertina, que el paciente interpretó como un cuadro de influenza, aunque sin manifestaciones respiratorias. Un mes después empezó a presentar enrojecimiento de ambos ojos, sensación de cuerpo extraño y disminución de la agudeza visual, por lo que fue valorado por Oftalmología, y se le diagnosticó una uveítis anterior bilateral, la cual fue tratada con esteroides tópicos (con los que mejoraba), pero al intentarse su retirada reaparecía el cuadro de uveítis. En el mes de octubre la orina se torna más oscura y espumosa, y al estudiarse por su área de salud, se encuentra elevación de azoados, por lo que es remitido a nuestro centro y se le ingresa.

Al examen físico general no se encontró ningún elemento de interés. Al examen oftalmológico destacó la presencia de precipitados finos en la cámara anterior de ambos ojos, y aumento de la celularidad vítreo. En el cuadro se muestran los resultados de los exámenes complementarios realizados.

Cuadro. Resultados de los exámenes complementarios realizados a ambos pacientes

Exámenes complementarios	Caso 1	Caso 2
Hemograma	Hb: 139 g/L; L: $8,2 \times 10^9/L$; N: 0,63; L: 0,30; E: 0,06; M: 0,01; plaquetas: $200 \times 10^9/L$; eritrosedimentación: 25 mm/h	Hb: 123 g/L; L: $9,2 \times 10^9/L$; N: 0,64; L: 0,29; E: 0,06; M: 0,01; plaquetas: $262 \times 10^9/L$; eritrosedimentación: 37 mm/h
Hemoquímica	Creatinina: 156 $\mu\text{Mol/L}$; glucemia: 5,5 mMol/L; colesterol: 4,29 mMol/L; triglicéridos: 1,29 mMol/L; proteínas totales: 78 g/L; albúmina: 43 g/L; TGP: 21 U/L; TGO: 25 U/L	Creatinina: 250 $\mu\text{Mol/L}$; glucemia: 4,5 mMol/L; colesterol: 4,37 mMol/L; triglicéridos: 3,82 mMol/L; proteínas totales: 76,5 g/L; albumina: 44,5 g/L; TGP: 7 U/L; TGO: 15 U/L
Estudios de autoinmunidad	ANA (-), factor reumatoideo (-)	ANA (-), factor reumatoideo (-)
Proteína C reactiva	0,36 mg/L	0,5 mg/L
Serología viral	VDRL (-), VIH (-), hepatitis B (-), hepatitis C (-)	VDRL (-), VIH (-), hepatitis B (-), hepatitis C (-)
Conteo de Addis	Hematíes: 2 290/min; leucocitos: 92 170/min; cilindros: 0; proteínas: 1,19 mg/min	Hematíes: 1 500/min; leucocitos: 5 250/min; cilindros: 0; proteínas: 0,05 mg/min
Proteinuria de 24 horas	1.8 g	0.21 g
Urocultivo	Negativo	Negativo
Ecografía renal	Ambos riñones de tamaño y posición normal, con ligero aumento de su ecogenicidad	Ambos riñones de tamaño y posición normal, con ligero aumento de su ecogenicidad
Test de Clamidia	Negativo	Negativo
HLA	No se realizó	A 03, A 68, B 49, B 51, DRB1 04, DRB1 04, DQB1 03, DQB1 03

ANA: anticuerpos antinucleares; L: leucocitos; N: neutrófilos; segunda L: linfocitos; E: eosinófilos; M: monocitos; VDRL: *venereal disease research laboratory*; TGO: transaminasa glutámico-oxalacética; TGP: transaminasa glutámico-pirúvica; HLA: sistema mayor de histocompatibilidad.

Con este cuadro clínico de disfunción renal aguda y sedimento urinario activo (hematuria más piuria estéril), se decide practicar una biopsia renal percutánea (BRP), en la que se encuentra una severa infiltración intersticial, rica en eosinófilos, tal como se puede ver en la figura 1 A y B, y se hace el diagnóstico de TINU. Se coloca tratamiento con tres pulsos endovenosos de metilprednisolona, y luego prednisona oral a razón de 80 mg/día, durante 10 semanas; y después, se disminuyó la dosis hasta su suspensión 6 meses luego de la BRP. La función renal se normalizó (tasa de filtrado glomerular de 101 mL/min/1,73 m² de superficie

corporal [SC]) y el sedimento urinario se negativizó. El paciente no ha presentado más episodios de uveítis.

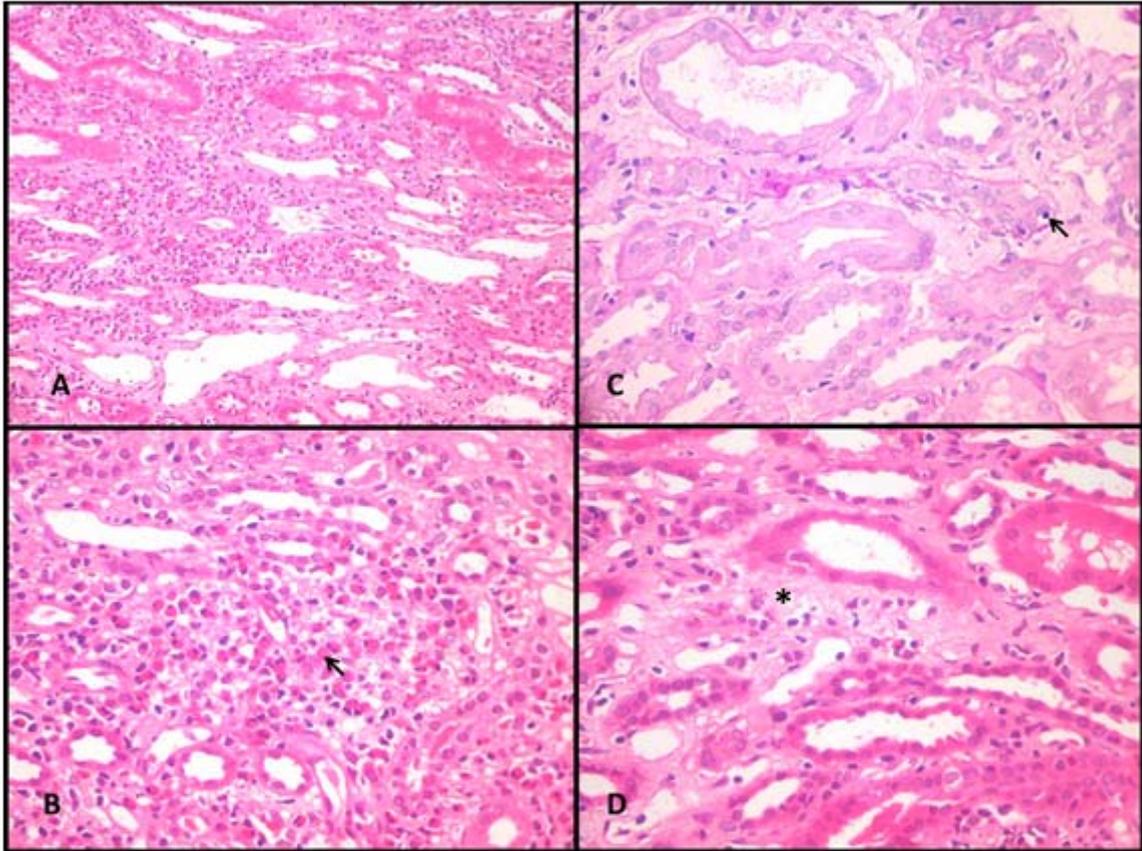


Fig. 1 A, B, C y D. Caso 1. A. Nefritis túbulo intersticial aguda con severo infiltrado inflamatorio a predominio de eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas, algunos túbulos con pérdida del epitelio (tinción H-E X 200). B. Infiltrado inflamatorio por eosinófilos (flecha) (tinción H-E X 400). Caso 2. C. Linfocitos en la pared del epitelio tubular, tubulitis (flecha) (tinción PAS X 400). D. Edema intersticial severo (asterisco), regeneración del epitelio tubular (tinción H-E X 400).

Caso 2

Paciente femenina, de 46 años de edad, con antecedentes de aparente buena salud hasta un mes antes del ingreso, en que comienza con decaimiento, náuseas y vómitos matinales, acompañados de sabor amargo en la boca. Fue evaluada en su área de salud, se le diagnosticó una gastritis y se impuso tratamiento con 40 mg de omeprazol oral. Una semana después comenzó con dolor, enrojecimiento y ligera disminución de la agudeza visual del ojo izquierdo, lo que fue interpretado como una conjuntivitis alérgica y llevó tratamiento con antihistamínicos.

A la siguiente semana aparece un cuadro semejante en el ojo derecho, y es remitida al hospital provincial, donde se le diagnostica la presencia de uveítis anterior. Además, dada la persistencia del cuadro digestivo, se le indica un estudio de hemoquímica sanguínea, en el cual se halla creatinina plasmática en 274 $\mu\text{mol/L}$, y se le diagnostica una disfunción renal aguda, por lo que es remitida a nuestro centro.

Al examen físico general no se encontró ningún elemento de interés, pero al examen oftalmológico se destacó la presencia de pupila irregular con sinequias, en el ojo derecho ([figura 2](#)).



Fig. 2. Sinequia en horas 4-5 de la esfera del reloj, con deformación de la pupila.

Se le realiza una BRP, en la que se encuentra una severa infiltración intersticial, rica en eosinófilos, tal como se puede ver en la figura 1 C y D, y se hace el diagnóstico de TINU. Se coloca tratamiento con tres pulsos endovenosos de metilprednisolona, y luego prednisona oral a razón de 75 mg/día, durante 8 semanas, con lo que se consiguió la negativización del sedimento urinario, así como la recuperación de la función renal (tasa de filtrado glomerular de 93 mL/min/1,73 m² SC). No han reaparecido los síntomas oculares.

DISCUSIÓN

En estos pacientes, además de las manifestaciones clínicas propias de la nefritis tubulointersticial y la uveítis, suelen presentarse manifestaciones sistémicas como fiebre, pérdida de peso, astenia, anorexia, dolor abdominal, artralgias, mialgias y cefalea,^{2,3} parte de las cuales se presentaron en el caso 1.

No se identifican factores de riesgo en la mitad de los pacientes, aunque se ha asociado al uso de fármacos (antimicrobianos y antiinflamatorios no esteroideos),^{3,4} e infecciones por Clamidia⁸ y virus de Epstein-Barr.⁹ También se ha reportado asociación con enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y el hipoparatiroidismo.^{6,7} En los pacientes presentados no se halló ninguna de las asociaciones antes descritas.

Los mecanismos patogénicos de TINU no se han dilucidado con exactitud, aunque se han implicado una serie de factores, así la hipersensibilidad retardada y la inmunidad mediada por células con proliferación y activación de linfocitos T por IL-2, parecen jugar un papel en la patogénesis de esta entidad.¹⁰ Además, se han encontrado autoanticuerpos dirigidos contra un antígeno expresado tanto en el

túbulo renal como la úvea,¹¹ el cual no se ha identificado con exactitud.⁷ También se le ha dado importancia patogénica a los anticuerpos dirigidos contra la proteína C reactiva modificada.¹²

La uveítis en estos pacientes suele presentarse con dolor ocular y/o enrojecimiento, típicamente bilateral, aunque ocasionalmente es unilateral (en los casos presentados las uveítis fueron bilaterales). Además, comúnmente, los pacientes aquejan fotofobia y disminución de la agudeza visual.¹³

Las manifestaciones renales de TINU son típicas de las nefritis tubulointersticiales, y estas incluyen dolores o molestias en los flancos abdominales, leucocituria estéril, hematuria, proteinuria no nefrótica y fallo renal agudo. Además, se pueden encontrar múltiples defectos tubulares caracterizados por aminoaciduria, glucosuria, fosfaturia y defectos de la acidificación. La ecografía puede mostrar edema renal.⁶

Los exámenes de laboratorio suelen mostrar eosinofilia, anemia, alteraciones ligeras de las pruebas de función hepática y eritrosedimentación acelerada. Se ha reportado asociación ocasional con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), anticuerpos antinucleares (ANA) y autoanticuerpos dirigidos contra células tubulares renales; además, se ha relacionado con la presencia de factor reumatoideo e hipocomplementemia.¹⁴

En la biopsia renal se halla, a la microscopia de luz en el tubulointersticio, edema e infiltración de células inflamatorias, compuestas mayormente por células mononucleares, tales como: linfocitos, células plasmáticas e histiocitos. Además, comúnmente, se hallan eosinófilos, neutrófilos y granulomas no caseosos. Las estructuras glomerulares y vasculares están generalmente preservadas. Los hallazgos de la inmunofluorescencia y la microscopia electrónica son inespecíficos.^{15,16}

El diagnóstico diferencial debe establecerse con otros cuadros de daño renal acompañados de manifestaciones oculares, entre los que se encuentran: sarcoidosis, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet; así como enfermedades infecciosas, como son, la tuberculosis, la brucelosis, la toxoplasmosis y la histoplasmosis.

La enfermedad renal en pacientes con TINU es usualmente autolimitada; no obstante, existe un grupo de pacientes que va a desarrollar insuficiencia renal aguda con necesidad de diálisis.^{6,15} El tratamiento usual son los esteroides. La mayoría de los pacientes experimenta una recuperación completa de la función renal; sin embargo, es más común que ocurran recaídas en caso de TINU que en otras nefritis tubulointersticiales, al parecer, en relación con su base inmunológica, además de no poderse eliminar un posible agente causal, como ocurre en otras nefritis tubulointersticiales.¹⁵

La uveítis ha sido tratada con corticoesteroides tópicos y sistémicos de forma exitosa, pero las recurrencias son frecuentes. En ocasiones es necesario utilizar otros agentes inmunosupresores, como: ciclosporina, metotrexate y mofetil micofenolato; y debe señalarse que estos pacientes deben ser seguidos por un oftalmólogo.^{4,6,14}

Resulta notorio que en los reportes de uveítis del país^{17,18} no se haya identificado este origen en ningún paciente, lo que puede estar condicionado por la diferencia temporal entre los síntomas oculares y renales, de modo que se hace preciso el seguimiento clínico estrecho de estos pacientes para hacer el diagnóstico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dobrin RS, Vernier RL, Fish AL. Acute eosinophilic interstitial nephritis and renal failure with bone marrow-lymph node granulomas and anterior uveitis. A new syndrome. *Am J Med.* 1975;59:325.
2. Leiva Suero LE, del Pozo Jerez HA, Suardiaz L, Barranco E. Síndrome TINU como causa de fiebre de origen desconocido. *Med Int Mex.* 2009;25(4):313-6.
3. Sessa A, Meroni M, Battini G. Acute renal failure due to idiopathic tubulo-intestinal nephritis and uveitis: "TINU syndrome". Case report and review of the literature. *J Nephrol.* 2000;13:377.
4. Levinson RD. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Int Ophthalmol Clin.* 2008;48:51-9.
5. Levinson RD, Park MS, Rikkers SM. Strong associations between specific HLA-DQ and HLA-DR alleles and the tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:653.
6. Li C, Su T, Chu R, Li X, Yang L. Tubulointerstitial nephritis with uveitis in Chinese adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(1):21-8.
7. Saarela V, Nuutinen M, Ala-Houhala M, Arikoski P, Rönholm K, Jahnukainen T. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in children: A prospective multicenter study. *Ophthalmology.* 2013;120:1476-81.
8. Stupp R, Mihatsch MJ, Matter L, Streuli RA. Acute tubulo-interstitial nephritis with uveitis (TINU syndrome) in a patient with serologic evidence for Chlamydia infection. *Klin Wochenschr.* 1990;68:971.
9. Grefer J, Santer R, Ankermann T. Tubulointerstitial nephritis and uveitis in association with Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Nephrol.* 1999;13:336.
10. Yoshioka K, Takemura T, Kanasaki M. Acute interstitial nephritis and uveitis syndrome: activated immune cell infiltration in the kidney. *Pediatr Nephrol.* 1991;5:232.
11. Abed L, Merouani A, Haddad E, Benoit G, Oligny LL, Sartelet H. Presence of autoantibodies against tubular and uveal cells in a patient with tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1452-5.
12. Tan Y, Yu F, Qu Z, Su T, Xing GQ, Wu LH, et al. Modified C-reactive protein might be a target autoantigen of TINU syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:93-100.

13. Jahnukainen T, Ala-Houhala M, Karikoski R, Kataja J, Saarela V, Nuutinen M. Clinical outcome and occurrence of uveitis in children with idiopathic tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:291-9.
14. Thomassen VH, Ring T, Thaarup J, Baggesen K. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: A case report and review of the literature. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2009;87:676-9.
15. Oymak O, Unal A, Sipahioglu MH, Akcakaya M, Tokgoz B, Patiroglu T, et al. Recurrent and progressive nephritis in a patient with acute tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Clin Nephrol*. 2008;69:64-6.
16. Kamel M, Thajudeen B, Bracamonte E, Sussman A, Lien YH. Polyuric Kidneys and Uveitis: An Oculorenal Syndrome. *Am J Case Rep*. 2014;15:530-3.
17. González-Peña A, Mesa-Hernández E, Hernández-Pérez A, Tirado-Martínez OM, Ortega-Díaz L. Comportamiento clínico-epidemiológico de las uveitis anteriores. *Rev Mex Oftalmol*. 2013;87:208-14.
18. Fouces Gutiérrez Y, Galindo Reymond K, León Leal M, Díaz Valdivia H. Enfermedades inflamatorias de la úvea. *MEDISAN*. 2010;14(6):754.

Recibido: 5 de agosto de 2016.

Aprobado: 8 de noviembre de 2016.

Raymed Antonio Bacallao Méndez . Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López". Avenida 26 y Boyeros, municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: raymed@infomed.sld.cu