

Síndrome TINU: una entidad probablemente infradiagnosticada

TINU syndrome: a probably underdiagnosed entity

Antonio Rosales-Castillo¹, Antonio Bustos-Merlo¹, María del Pilar Aguilar Jaldo²

RESUMEN

El síndrome TINU (tubulointerstitial nephritis and uveitis) es una rara entidad descrita por primera vez en 1975 por Dobrin *et al.*⁽¹⁾ Desde ese momento, se han descrito en la literatura unos 300 casos.⁽²⁾ Típicamente afecta a edad infantil y adolescentes con predominio claro en la mujer (9:1 en algún estudio). Dicha enfermedad consiste en la asociación de síndrome inflamatorio sistémico, con aumento de reactantes de fase aguda, nefropatía túbulo-intersticial proximal (glucosuria, leucocituria) y uveítis anterior bilateral no granulomatosa, en la mayoría de los casos. A continuación presentamos un caso de dicha entidad con evolución y respuesta terapéutica favorables. Los síntomas iniciales fueron inespecíficos, pero presentó deterioro importante de la función renal, por lo cual se realizó tratamiento esteroideo con respuesta exitosa y sin nuevas recaídas durante el seguimiento.

PALABRAS CLAVE: uveítis; nefritis tubulointersticial

ABSTRACT

TINU syndrome (tubulointerstitial nephritis and uveitis) is a rare entity first described in 1975 by Dobrin *et al.*⁽¹⁾ Since then, about 300 cases have been described in the literature.⁽²⁾ It typically affects children and adolescents with a clear predominance in women (9:1 in some studies). This disease consists of the association of systemic inflammatory syndrome, with an increase in acute phase reactants, proximal

tubulo-interstitial nephropathy (glucosuria, leukocyturia) and non-granulomatous bilateral anterior uveitis, in most cases. We present a case of this entity with favorable evolution and therapeutic response. The initial symptoms were nonspecific, but there was a significant deterioration in renal function, for which steroid treatment was carried out with a successful response and without new relapses during follow-up.

KEYWORDS: uveítis; tubulointerstitial nephritis

INTRODUCCIÓN

El síndrome TINU es una rara entidad conformada por la aparición concomitante de uveítis y nefritis tubulointersticial, en ausencia de enfermedad sistémica, constituyendo un pequeño porcentaje dentro de las etiologías de uveítis. En la mayoría de los casos (65%) la nefritis aparece primer lugar, aunque pueden aparecer de forma simultánea hasta en el 15% de los casos.⁽²⁾ Presentamos el caso de una chica joven con debut de uveítis anterior bilateral y fracaso renal agudo con biopsia compatible con nefritis tubulointersticial, con diagnóstico final de síndrome TINU tras descartar el resto de las etiologías.

PRESENTACIÓN DE CASO

Mujer de 14 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que acudió por hiperemia en ojo izquierdo junto con fotofobia y visión borrosa unilateral, sin episodios previos. No presentaba otras manifestaciones clínicas significativas. La exploración

1) Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

2) Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España

Correspondencia:
Antonio Rosales-Castillo
ORCID: 0000-0001-9637-2025
anrocas90@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno

Recibido: 06-11-2021
Corregido: 29-11-2021
Aceptación: 06-12-2021

oftalmológica fue compatible con uveítis anterior bilateral (Flare ++ bilateral; Tyndall + derecho; precipitados queráticos inferiores ojo izquierdo). No se objetivaron lesiones cutáneas, aftas orogenitales o inflamación articular. Las determinaciones analíticas mostraron elevación de urea (53 mg/dL), creatinina (1,49 mg/dL), proteína C reactiva (24,8 mg/L) y velocidad de sedimentación globular (62 mm/h). Se constató hipergammaglobulinemia policlonal (IgA 487, IgE 26,6, IgM 256, IgG 2498 mg/dL) y elevación de beta-2 microglobulina (4,85 mg/L). El hemograma mostró anemia normocítica (hemoglobina 9,4 g/dL, VCM 88 fl) y eosinofilia (1380/mm³). El sistemático de orina detectó glucosuria (50 mg/dL), hematuria microscópica (+) y proteinuria (25 mg/dL). Se amplió estudio con determinaciones de autoinmunidad (ANAs, ENAs, anti-DNAs, ANCAs, todos ellos negativos), HLA (B51 y B27, negativos), microbiológicas (serologías de VIH, VHC, VHB e IGRA, negativas) y ecografía abdominal que no mostró alteraciones. Las determinaciones de orina de 24 horas confirmaron la proteinuria en rango no nefrótico (684 mg/24 h) y la glucosuria (1570 mg/24 h). Se decidió realizar biopsia renal, donde se observaron infiltrados inflamatorios difusos de intensidad grave formados por linfocitos T (CD3+), macrófagos (CD68+), con presencia de eosinófilos y células plasmáticas (CD38+), junto con fibrosis intersticial y atrofia tubular focal, todo ello compatible con nefritis tubulointersticial de intensidad grave.

Se inició tratamiento tópico ocular con corticoide y ciclopléjico con buena evolución, no obstante, dada la afectación renal, se decidió iniciar corticoterapia en bolos (metilprednisolona 250 mg 3 veces) seguido de prednisona a 0,5 mg/kg día en pauta descendente. A los seis meses, la función renal era normal y habían desaparecido las alteraciones urinarias. No hubo más episodios de uveítis.

DISCUSIÓN

La asociación de uveítis y nefritis tubulointersticial, conocida como síndrome TINU, fue descrita en 1975. Corresponde al 1-2% de las etiologías de uveítis y <5% de las nefritis tubulointersticiales,⁽³⁾ con una mayor afectación de adolescentes y adultos jóvenes y predominio de sexo femenino. No se ha establecido una asociación clara con genotipos

predisponentes y existen varias hipótesis sobre su fisiopatología, donde están implicados diferentes factores. 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. Se han encontrado autoanticuerpos dirigidos contra antígenos expresados tanto en el túbulo renal como la úvea, aunque no se han identificado con exactitud. También se le ha dado importancia patogénica a los anticuerpos dirigidos contra la proteína C reactiva modificada, identificada en pacientes con nefritis lúpica con afectación túbulo-intersticial.⁽⁴⁾

A nivel clínico, la afectación ocular más frecuente es la uveítis anterior bilateral no granulomatosa, pudiendo ser asintomática en el 50% de los casos, generalmente tras la afectación renal. Esta última suele manifestarse en forma de alteraciones de urea y creatinina junto con hallazgos de afectación tubular proximal como glucosuria, aminoaciduria y acidosis. La determinación de beta-2 microglobulina urinaria se ha postulado como screening y se ha descrito su correlación con la gravedad de la afectación renal en pacientes pediátricos. No es infrecuente la presencia de sintomatología constitucional como febrícula, artromialgias, exantema o pérdida de peso.

Si bien lo más frecuente es una presentación idiopática, se ha descrito su asociación con infecciones víricas y fármacos (antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos). Sin embargo, las causas infecciosas, neoplásicas e inmunológicas también deben ser tenidas en cuenta en el diagnóstico diferencial. El diagnóstico del síndrome de TINU es de exclusión, realizándose el diagnóstico diferencial con lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Behçet, síndrome de Sjögren, sarcoidosis, tuberculosis, vasculitis granulomatosa y sífilis. Mandeville *et al.* describieron en 2001 criterios diagnósticos, clasificándolo en probable, posible y definitivo.⁽⁵⁾

Los exámenes de laboratorio suelen mostrar eosinofilia, anemia, alteraciones ligeras de las pruebas de función hepática y eritrosedimentación acelerada.⁽⁶⁾ Se ha reportado asociación ocasional con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA),⁽⁷⁾ anticuerpos antinucleares (ANA) y autoanticuerpos dirigidos contra células tubulares renales; además, se ha relacionado con la presencia de factor reumatoide e hipocomplementemia.⁽⁸⁾

Histopatológicamente, se caracteriza por un infiltrado tubulointerstitial linfoplasmocitario con afectación predominante tubular proximal e intersticial y respetando las estructuras glomerulares y vasculares. Menos frecuentemente se pueden encontrar eosinófilos, neutrófilos y granulomas no caseificantes. Los hallazgos de la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica son inespecíficos.

En cuanto al tratamiento, la uveítis anterior suele responder a tratamiento tópico con corticoides y ciclopléjicos, siendo necesario la corticoterapia sistémica para la afectación renal,⁽⁹⁾ con una dosis de prednisolona sugerida de 1 mg/kg/día (40-60 mg/día) y la duración del tratamiento puede oscilar entre tres semanas y seis meses, según la respuesta clínica. No hay datos suficientes acerca de la terapia inmunosupresora asociada a corticoides, aunque se ha descrito mejoría con micofenolato de mofetilo.⁽¹⁰⁾ Las terapias basadas en citocinas, receptores de citocinas e inmunoglobulinas intravenosas constituyen nuevas líneas de tratamiento de este síndrome.⁽¹¹⁻¹²⁾

El pronóstico suele ser favorable,⁽¹³⁾ aunque se han descrito recidivas de la uveítis tras más de 10 años. Además, aproximadamente un 20% de los pacientes con uveítis presentan complicaciones intraoculares como sinequias posteriores, edema del disco óptico, edema macular quístico, formación de cicatrices coriorretinianas, cataratas y glaucoma, siendo fundamental el seguimiento de estos pacientes por el oftalmólogo. Con respecto a la afectación renal, en ocasiones aparece progresión a enfermedad renal crónica y unos pocos casos con necesidad de terapia de reemplazo renal.⁽¹³⁾ Tanto la gravedad como el curso de la afectación renal y ocular parecen ser independientes.

CONCLUSIÓN

El síndrome TINU, aun siendo una entidad rara, probablemente esté infradiagnosticada en la actualidad. Creemos, por tanto, obligado un estudio de función renal ante todo paciente, sobre todo joven, con uveítis anterior aguda bilateral y síntomas sistémicos inespecíficos. Para concluir, un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado pueden permitir la recuperación completa de los pacientes y evitar secuelas oculares y renales irreversibles.

BIBLIOGRAFÍA

- 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(3):325-33. doi: 10.1016/0002-9343(75)90390-3.
- 2) 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(7):1476-81. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.12.039.
- 3) 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(7):1476-81. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.12.039.
- 4) Amaro D, Carreño E, Steeples LR, Oliveira-Ramos F, Marques-Neves C, Leal I. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: a review. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(6):742-7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314926.
- 5) Tan Y, Yu F, Yang H, Chen M, Fang Q, Zhao MH. Autoantibodies against monomeric C-reactive protein in sera from patients with lupus nephritis are associated with disease activity and renal tubulointerstitial lesions. *Hum Immunol.* 2008;69(12):840-4. doi: 10.1016/j.humimm.2008.09.006.
- 6) Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol.* 2001;46(3):195-208. doi: 10.1016/s0039-6257(01)00261-2.
- 7) Carvalho TJ, Calça R, Cassis J, Mendes A. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in a female adult. *BMJ Case Rep.* 2019;12(1):e227688. doi: 10.1136/bcr-2018-227688.
- 8) Simon AH, Alves-Filho G, Ribeiro-Alves MA. Acute tubulointerstitial nephritis and uveitis with antineutrophil cytoplasmic antibody. *Am J Kidney Dis.* 1996;28(1):124-7. doi: 10.1016/s0272-6386(96)90140-7.
- 9) Conz PA, Milan M, Bragantini L, La Greca G, Bevilacqua PA. TINU syndrome associated with reduced complement levels. *Nephron.* 2001;89(3):340-1. doi: 10.1159/000046096.
- 10) Pinheiro MA, Rocha MB, Neri BO, Parahyba IO, Moura LA, Oliveira CM, et al. TINU syndrome: review of the literature and case report. *J Bras Nefrol.* 2016;38(1):132-6. doi: 10.5935/0101-2800.20160019.
- 11) Rueda-Rueda T, Sánchez-Vicente JL, Moruno-Rodríguez A, Castilla-Martino M, López-Herrero F, Contreras-Díaz M, et al. Tubulointerstitial nephritis

- and uveitis syndrome (TINU). Treatment with immunosuppressive therapy. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2018;93(1):47-51. doi: 10.1016/j.oftal.2017.01.008.
- 12) Clive DM, Vanguri VK. The syndrome of tubulointerstitial nephritis with uveitis (TINU). *Am J Kidney Dis*. 2018;72(1):118-28. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.11.013.
- 13) Legendre M, Devilliers H, Perard L, Groh M, Nefti H, Dussol B, *et al*. Clinicopathologic characteristics, treatment, and outcomes of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in adults: A national retrospective strobe-compliant study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(26):e3964. doi: 10.1097/MD.0000000000003964.
- 14) Pakzad-Vaezi K, Pepple KL. Tubulointerstitial nephritis and uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(6):629-35. doi: 10.1097/ICU.0000000000000421.