

SÍNDROME DE NEFRITIS TÚBULO-INTERSTICIAL AGUDO ASOCIADO A UVEÍTIS

CAROLINA A. ISNARDI¹, ANDRÉS VILELA¹, PABLO KUSCHNER¹, CAROLINA SALVO¹,
CECILIA VANZETTI¹, HUGO ZELECHOWER², ADRIANA ARPA¹

¹Servicio de Clínica Médica, ²Servicio de Terapia Intensiva, Hospital de Agudos Dalmacio Vélez Sarsfield, Buenos Aires, Argentina

Resumen La uveítis intermedia es una enfermedad ocular caracterizada por la inflamación de la úvea, principalmente el vítreo anterior, la retina periférica y la *pars plana*. Diversas etiologías de carácter infeccioso, inflamatorio sistémico y local pueden asociarse a dicho fenómeno. Un cuadro infrecuente es el síndrome de nefritis túbulo-intersticial aguda asociado a uveítis. Presentamos el caso de una mujer de 64 años con antecedente de tiroiditis de Hashimoto, que desarrolló pérdida brusca de la agudeza visual en contexto de falla renal aguda. Se trata de una paciente con nefritis túbulo-intersticial aguda asociada a uveítis.

Palabras clave: uveítis, insuficiencia renal aguda, nefritis túbulo-intersticial

Abstract *Tubulointerstitial nephritis syndrome and uveitis.* Intermediate uveitis is described as inflammation in the anterior vitreous, ciliary body and the peripheral retina. It is a subset of uveitis where the vitreous is the major site of damage. It has been reported to be associated with many local and systemic inflammatory and infectious diseases. An infrequent cause is the tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. We report a case of an acute visual acuity loss related with renal failure in a 64 years old woman with Hashimoto disease. It was an acute tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome case.

Key words: Uveitis, acute renal failure, tubulointerstitial nephritis

El síndrome de nefritis túbulo-intersticial aguda asociado a uveítis (TINU) fue descrito por primera vez en 1975 por Dobrin y col.¹ y desde entonces se han publicado cerca de 250 casos en el mundo.

Se presenta mayormente en mujeres, sin distinción de origen étnico, en todas las etapas de la vida, con una media de edad de 15 años (rango de 9 a 74 años)². En cohortes de pacientes adultos la media de edad al diagnóstico es de 47 años^{3,4}.

Se conoce poco acerca de la patogénesis, pero se postula que se trata de una enfermedad autoinmune que involucra tanto a la inmunidad humoral como a la celular. Basado en los resultados histopatológicos, donde se observa predominantemente infiltrados de linfocitos T, en su mayoría CD4 positivos y macrófagos activados, se estima que la inmunidad mediada por células T juega un rol fundamental, en particular generando una respuesta de hipersensibilidad tipo IV⁵. Incluso es posible observar granulomas no caseificantes⁶.

Actualmente se ha examinado el rol de la inmunidad humoral, buscando antígenos comunes entre el ojo y el

riñón que expliquen su compromiso simultáneo. Los epitelios del túbulo renal y del cuerpo ciliar poseen funciones similares en el transporte de electrolitos, pudiendo de esta manera explicarse la presencia de autoantígenos cruzados⁷. Abed y col.⁶ determinaron la presencia de autoanticuerpos y demostraron por inmunofluorescencia depósitos de IgG citoplasmáticos focales en células tubulares renales humanas y depósitos de IgG membranosos en células uveales en ojos de ratón, al incubarlos con el suero de una paciente con síndrome de TINU. Se postula a la proteína C reactiva modificada (PCRm), presente en los tejidos oculares y renales, como autoantígeno *target*. En pacientes con síndrome de TINU activo se distinguen altos títulos de anticuerpos anti PCRm séricos^{7,8} y su disminución en periodos de remisión⁸. Sin embargo, estos anticuerpos también se encuentran presentes, en menor cantidad, en otras enfermedades con compromiso intersticial renal.

En un estudio prospectivo en una cohorte de pacientes con nefritis túbulo-intersticial realizado en China, se reconoció a los anticuerpos anti PCRm como marcadores para diferenciar a la nefritis secundaria a drogas vs. TINU. Los pacientes con nefritis y altos títulos de anticuerpos anti PCRm presentaron mayor riesgo de desarrollar uveítis⁴.

No se conocen factores predisponentes, aunque se han señalado asociaciones con drogas (AINES, antibióticos), infecciones (Ebstein Barr, *Chlamydia*, varicela zoster) y enfermedades autoinmunes (hipoparatiroidismo,

Recibido: 28-IV-2016

Aceptado: 29-VIII-2016

Dirección postal: Carolina A. Isnardi, Servicio de Clínica Médica, Hospital de Agudos Dalmacio Vélez Sarsfield, Calderón de la Barca 1550, 1407 Buenos Aires, Argentina

e-mail: carolina.isnardi@gmail.com

hipertiroidismo, enfermedad asociada a IgG4, artritis reumatoidea, entre otras). En estos pacientes se registra una alta prevalencia de HLA: DQA1*01, B1*05 y B1*01⁹.

Caso clínico

Mujer de 64 años, con antecedentes de tiroiditis de Hashimoto, consultó por astenia, vómitos alimenticios y diarrea acuosa de una semana de evolución, con disminución de la agudeza visual progresiva en las últimas 12 horas. Niega traumatismos y/o cirugías óculo-cefálicas.

Al examen físico presentó visión bulto, quemosis y eritema conjuntival significativos, córnea opaca con edema estromal y queratopatía estriada, medios turbios bilateralmente. En el laboratorio se evidenció falla renal aguda (filtrado glomerular 5 ml/min) asociada a hiponatremia (121 mEq/dl), hipocalcemia (3.2 mEq/dl), hipocloremia (78 mEq/dl), hipocalcemia (calcio iónico 3.7 mEq/dl), acidosis metabólica (bicarbonato 21.3 mmol/l); orina con hematuria microscópica (25-30 eritrocitos), hemoglobinuria, proteinuria (0.93 g/24 horas), glucosuria normoglucémica y cilindros granulosos, 5-6/campo. Los riñones presentaban tamaño y estructura ecográficamente normales. El examen de LCR no mostró alteraciones, con ausencia de bandas oligoclonales y el VDRL fue negativo.

Se iniciaron pulsos de metilprednisolona y localmente corticoides y ciclopléjicos.

La ecografía ocular mostró retina aplicada con flóculos vítreos (Fig. 1) y en el fondo de ojo turbidez del vítreo anterior. Las serologías para toxoplasmosis, sífilis, virus de Epstein Barr, hepatitis B, C y HIV fueron negativas, y la prueba de Mantoux de 0 mm.

Los anticuerpos antinucleares (ANA) presentaron título de 1/160, patrón nuclear moteado grueso, los anticuerpos anti-centroméricos, Ro, La, Scl70, ANCA y antitransglutaminasa fueron negativos, C3 y C4 normales. La tomografía encefálica y las endoscopias digestivas, alta y baja, sin alteraciones.

Luego de 14 días de tratamiento local y prednisona 0.8 mg/kg peso/día, evolucionó con normalización de la función renal, recuperación de la agudeza visual y persistencia de leves estriaciones corneales. Se disminuyeron gradualmente los esteroides sistémicos. Como complicación, se evidenció escasas sinequias posteriores y cataratas, actualmente en plan quirúrgico. De esta manera arribamos al diagnóstico de TINU.

Discusión

La nefritis intersticial aguda con uveítis es una enfermedad infrecuente que se caracteriza clínicamente por compromiso sistémico asociado a uveítis y manifestaciones renales, incluyendo insuficiencia renal y defectos tubulares.

La uveítis es típicamente anterior y bilateral. Sus manifestaciones dependen de la zona de mayor afectación. Se describen dolor, enrojecimiento ocular, fotofobia y disminución de la agudeza visual. En aproximadamente el 14% de los casos se observa un curso crónico, mientras que un 41% presenta recaídas^{2,3}.

En el examen histopatológico renal se señala edema túbulo-intersticial e infiltrados compuestos principalmente por células mononucleares, entre ellas linfocitos, células plasmáticas e histiocitos. Es posible encontrar eosinófilos y granulomas no caseificantes. Generalmente, las estructuras glomerulares y vasculares no están comprometidas^{10,11}. En los estudios de inmunofluorescencia y de microscopía electrónica los hallazgos son inespecíficos.

Habitualmente se detalla un curso favorable de la función renal, con resolución espontánea o asociada a tratamiento con corticoides^{2,11}. Sin embargo, en cohortes de pacientes adultos se observa que entre el 32 y 80% presentan un filtrado glomerular menor de 60 ml/min por 1.7 m² al año de seguimiento, habiéndose hallado diferencias entre las poblaciones china y francesa^{3,4}.

Solo en el 15% de los pacientes, la nefritis intersticial y la uveítis se presentan sincrónicamente. En el 65%, las manifestaciones renales preceden al compromiso ocular y en el 20% la uveítis se presenta inicialmente².

El diagnóstico del síndrome de TINU requiere asimismo la exclusión de otras afectaciones sistémicas que tengan compromiso renal y/o uveal. Deben considerarse: síndrome de Sjögren, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, granulomatosis con poliangeítis, enfermedad de Behçet, infección por Epstein Barr, tuberculosis, toxoplasmosis, brucelosis, sífilis e histoplasmosis. En este caso se han descartado, teniendo en cuenta antecedentes epidemiológicos, el examen físico y estudios de laboratorio y por imágenes.

Otro punto de interés es la búsqueda de potenciales biomarcadores que faciliten el diagnóstico. Kase y col.¹² han publicado la elevación significativa de la concentración de la glicoproteína Krebs von den Lunge-6 (KL-6) en el suero y de β 2 microglobulina en orina de los pacientes con síndrome de TINU, en comparación con pacientes del mismo grupo etario con uveítis de otras etiologías (363 \pm 51 U/ml vs. 213 \pm 10 U/ml, $p < 0.001$ y 4.06 \pm

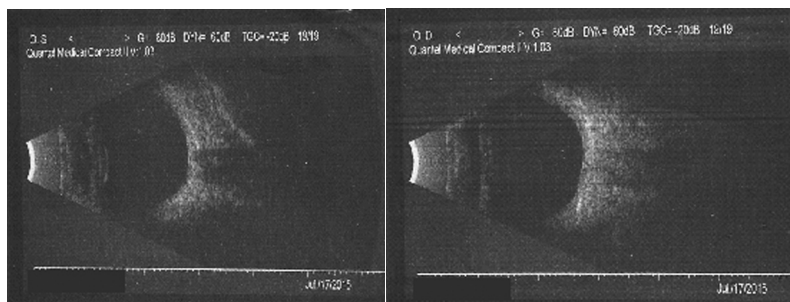


Fig. 1.— La ecografía ocular muestra ecos puntiformes aislados de baja reflectividad, compatibles con flóculos vítreos

TABLA 1.— Criterios de Manderville para diagnóstico de TINU^a

Síndrome de TINU definitivo	Nefritis intersticial aguda diagnosticada de manera histopatológica o clínica (criterios completos) más uveítis típica
Síndrome de TINU probable	Nefritis intersticial aguda diagnosticada de manera histopatológica más uveítis atípica o nefritis intersticial aguda diagnosticada de manera clínica (criterios incompletos) más uveítis típica
Síndrome de TINU posible	Nefritis intersticial aguda diagnosticada de manera clínica (criterios incompletos) más uveítis atípica
Criterios clínicos para diagnósticos de nefritis intersticial	<p>1. Función renal anormal: Aumento de la creatinemia o disminución del clearance de creatinina</p> <p>2. Análisis urinario anormal: Aumento de β2-microglobulina, proteinuria (++) o menos en estudio semicuantitativo o proteinuria/creatinuria < 3 o proteinuria en 24h < 3.0 g en adultos o < 3.5 g en niños), presencia de eosinófilos, leucocitos, eritrocitos sin evidencia de infección, cilindros granulados, glucosuria normoglicémica.</p> <p>Antecedentes de enfermedad sistémica aguda al menos en las últimas 2 semanas:</p> <p>1) <i>Signos y síntomas:</i> fiebre, pérdida de peso, anorexia, astenia, rash, dolor abdominal o en flanco, artralgias o mialgias</p> <p>2) <i>Laboratorio:</i> anemia, función hepática anormal, eosinofilia, eritrosedimentación elevada.</p>
Características de la uveítis	<p>1. TÍPICA:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Uveítis anterior bilateral con o sin uveítis intermedia o posterior – Inicio de la uveítis 2 meses antes o hasta 12 meses después de la nefritis intersticial aguda <p>2. ATÍPICA:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Uveítis anterior unilateral o intermedia o posterior o una combinación de estas. – Inicio de la uveítis más de 2 meses antes o más de 12 meses después de la nefritis intersticial aguda

1.31 vs. 0.16 \pm 0.20 mg/l, $p < 0.001$ respectivamente). Goda y col.¹³ demostraron que 11 de 12 pacientes con síndrome de TINU (91.7%) tenían valores aumentados de β 2 microglobulina en orina, ocho de ellos con valores diez veces más alto que el límite superior normal.

Manderville y col.² han propuesto criterios diagnósticos (Tabla 1). En esta paciente, se arribó al diagnóstico de nefritis intersticial de manera clínica y no por biopsia renal, debido a la rápida mejoría de la función renal al tratamiento médico instaurado. Conjuntamente, presentaba características típicas de afectación ocular, permitiendo de esta manera el diagnóstico definitivo de síndrome de TINU.

El síndrome de TINU es una enfermedad poco frecuente, cuyo diagnóstico requiere de su conocimiento médico y un estudio exhaustivo para descartar diferentes enfermedades con compromiso óculo-renal. Es importante tenerla en cuenta en pacientes de todas las edades, ya que por la presentación de sus síntomas de manera asincrónica y en algunos casos subclínica, muchas veces puede no ser reconocida.

Agradecimientos: Al Servicio de Oftalmología del Hospital de Agudos Dalmacio Vélez Sarsfield por su colaboración en el seguimiento y tratamiento de la paciente.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

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: 325-33.
2. Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN. The tubuloint-

erstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001; 46: 195-208.

3. Legendre M, Devilliers H, Perard L, et al. Clinicopathologic characteristics, treatment, and outcomes of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in adults: A national retrospective strobe-compliant study. *Medicine* 2016; 95: e3964.
4. Li C, Su T, Chu R, Li X, Yang L. Tubulointerstitial nephritis with uveitis in Chinese adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 21-8.
5. Yoshioka K, Takemura T, Kanasaki M, Akano N, Maki S. Acute interstitial nephritis and uveitis syndrome: activated immune cell infiltration in the kidney. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 232-4.
6. 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.
7. Tan Y, Yu F, Zao M-H. Autoimmunity of patients with TINU syndrome. *Hong Kong J Nephrol* 2011; 13: 46-50.
8. 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: 93-100.
9. 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: 653-7.
10. Joss N, Morris S, Young B, Geddes C. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 222-30.
11. Takemura T, Okada M, Hino S, et al. Course and outcome of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Am J Kidney* 1999; 34: 1016-21.
12. Kase S, Kitaichi N, Namba K, et al. Elevation of serum Krebs von den Lunge-6 in patients with tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 935-41.
13. Goda C, Kotake S, Ichiishi A, Namba K, Kitaichi N, Ohno S. Clinical features in tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 637-41.