

Síndrome TINU: revisão de literatura à propósito de um caso

TINU syndrome: review of the literature and case report

Autores

Marcelo A. Pinheiro ¹
 Matheus B. C. Rocha ¹
 Beatriz Oliveira Neri ²
 Isabelle Oliveira Parahyba ¹
 Luis A.R. Moura ³
 Claudia Maria Costa de Oliveira ^{1,2}
 Marcos Kubrusly ^{1,2}

¹ UniChristus.² Universidade Federal do Ceará.³ Universidade Federal de São Paulo.**RESUMO**

Introdução: A síndrome nefrite tubulointersticial e uveíte (síndrome TINU) é uma entidade clínica incomum e a maioria dos pacientes são adolescentes e mulheres jovens. O caso relatado a seguir refere-se a uma paciente idosa com manifestações oftalmológicas que antecederam às renais, sendo provavelmente o primeiro caso descrito no Brasil. **Relato de Caso:** Paciente feminina, 60 anos, procurou atendimento médico por queixa de "olhos vermelhos". Três meses após o primeiro episódio do quadro ocular, a paciente cursou com sintomas sistêmicos e disfunção renal. A biópsia renal evidenciou nefrite tubulointersticial com sinais de atividade. **Discussão:** A fisiopatologia da síndrome TINU permanece pouco entendida, provavelmente envolvendo a imunidade celular e humoral. Essa síndrome pode ser diferenciada de condições sistêmicas associadas à uveíte e à nefrite, sendo necessária a exclusão de outras doenças antes de se confirmar seu diagnóstico, especialmente na presença de achados oftalmológicos. **Conclusão:** A suspeição clínica e o conhecimento do manejo desta patologia por nefrologistas, internistas e oftalmologistas são mandatórios no tratamento do paciente com Síndrome TINU.

Palavras-chave: doenças autoimunes; lesão renal aguda; nefrite intersticial; uveíte.

ABSTRACT

Introduction: Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU Syndrome) is an uncommon clinical entity, and the majority of patients are adolescents and young women. The case reported refers to an elderly patient with ophthalmologic symptoms detected earlier than kidney manifestations, being probably the first case described in Brazil. **Case Report:** Female patient, 60 years-old, sought medical attention for complaints of "red eye". Three months after the first episode of eye manifestation, the patient presented with systemic symptoms and renal dysfunction. Renal biopsy showed tubulointerstitial nephritis with signs of activity. **Discussion:** The pathophysiology of TINU Syndrome remains poorly understood, probably involving both cellular and humoral immunity. This syndrome can be differentiated from systemic conditions associated with nephritis and uveitis, and prior exclusion of other diseases is necessary to confirm diagnosis, especially in the presence of ophthalmologic findings. **Conclusion:** The clinical suspicion and the knowledge of the management of the disease by nephrologists, internists and ophthalmologists is mandatory in the treatment of patients with TINU Syndrome.

Keywords: acute kidney injury; autoimmune diseases; interstitial; nephritis; uveitis.

Data de submissão: 16/06/2015.

Data de aprovação: 28/09/2015.

Correspondência para:

Claudia Maria Costa de Oliveira.
 Hospital Universitário Walter
 Cantideo-UFC Centro Universitário
 UniChristus.
 Rua Professor Jacinto Botelho, nº
 500/500, Fortaleza, Ceará, Brasil.
 CEP: 60810-050.
 E-mail: claudiadr1@gmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20160019

INTRODUÇÃO

A nefrite tubulointersticial (NTI) é uma significativa causa de insuficiência renal entre crianças e adultos, e caracteriza-se por anormalidades histopatológicas e funcionais renais.¹

Em raros casos, a NTI é acompanhada de inflamação uveal, uma entidade clínica incomum,²⁻⁵

primeiramente descrita em 1975 por Dobrin *et al.*,⁶ sendo atribuído o nome de síndrome nefrite tubulointersticial e uveíte (síndrome TINU).⁷ A síndrome TINU é caracterizada por uma nefrite tubulointersticial aguda de curso favorável e uveíte crônica recorrente.⁸

Cerca de 200 casos foram reportados pela literatura,⁹ sendo a maioria dos

pacientes com síndrome TINU adolescentes e mulheres jovens.¹⁰ Sua etiologia é desconhecida, sendo vários os possíveis gatilhos que podem desencadeá-la, como infecções e uso de drogas.^{2,11}

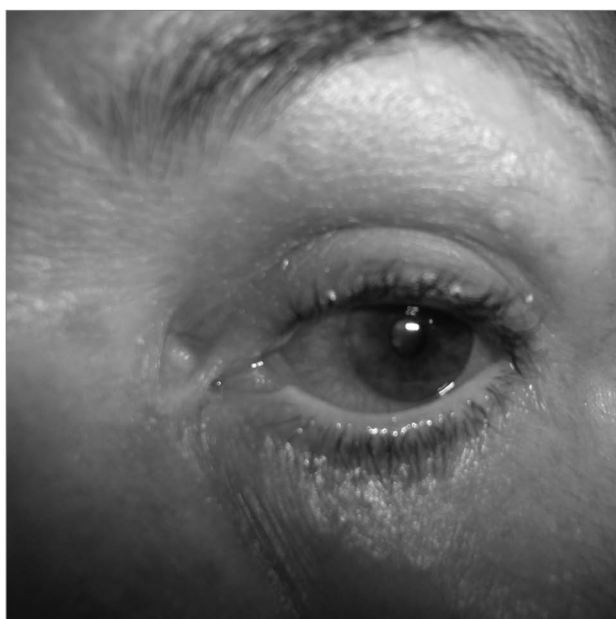
O diagnóstico é principalmente clínico, com comprovação da presença de NTI e uveíte, na ausência de evidências de outras doenças sistêmicas ou infecciosas. Os sintomas, na maioria das vezes, são inespecíficos, incluindo febre, cefaleia, fadiga e anorexia,^{1,12,13} fazendo com que o diagnóstico clínico seja difícil e muitas vezes atrase o início do tratamento.¹

O caso relatado a seguir foi identificado em uma idosa com manifestações oftalmológicas pré-nefrite e parece ser a primeira descrição do tipo no Brasil.

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 60 anos, com antecedentes de hipertensão arterial sistêmica, procurou atendimento médico em setembro de 2010 por queixa de “olhos vermelhos” (Figura 1), de início súbito, com dor à palpação e movimentação ocular, associada a leve edema palpebral bilateral, sendo diagnosticada conjuntivite não bacteriana. Foi prescrito colírio a base de corticosteroide por sete dias, com regressão do quadro. Após sete dias da interrupção do colírio, a paciente evoluiu com nova crise oftalmológica, sendo mantida a conduta prévia, com remissão do quadro.

Figura 1. Uveíte anterior em paciente com síndrome TINU.



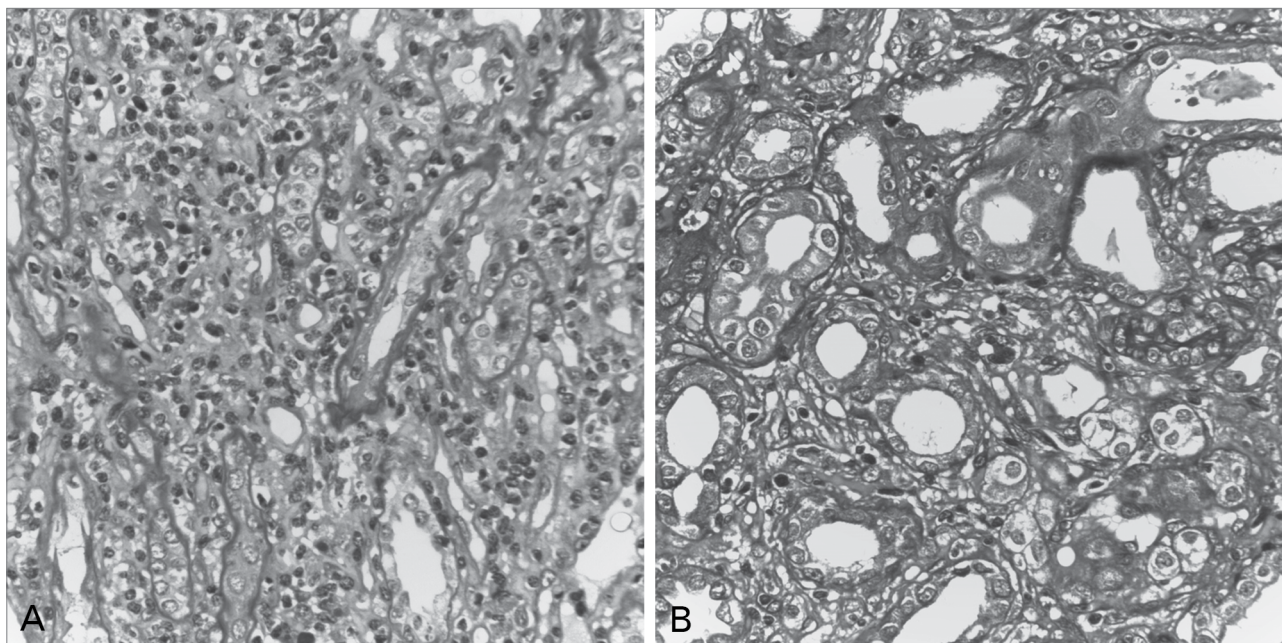
Trinta dias após o início das manifestações, a paciente cursou com dor de fraca intensidade em hipocôndrio esquerdo, contínua, não ventilatório dependente, durante 15 dias, progredindo para dor de forte intensidade. Realizou radiografia de tórax, que evidenciou discreto infiltrado pulmonar em base esquerda. Foram aventadas as possibilidades de atelectasia secundária à dor ou quadro pneumônico, tratada durante 7 dias com claritromicina e 2 dias com dexametasona/indometacina evoluindo com melhora clínica e radiológica. Trinta dias após resolução do quadro algico, a paciente apresentou episódio semelhante ao quadro oftalmológico inicial. Três meses após o primeiro episódio do quadro ocular, a paciente cursou com sintomas sistêmicos e perda de 5 kg (7% do peso corporal) em 1 mês, sem alteração da pressão arterial.

Os exames laboratoriais mostraram azotemia - creatinina: 2,5 mg/dl e ureia: 75 mg/dl, enquanto o nível basal de creatinina era de 0,9 mg/dl. Sumário de urina com glicosúria ++, sem outras alterações; proteinúria de 24 horas: 1,65g; ultrassonografia renal: rins com tamanho normal, discreto aumento de ecogenicidade cortical e boa diferenciação córtico-medular. Os demais exames realizados encontram-se na Tabela 1. Após internamento, foi feita pulsoterapia com metilprednisolona 500 mg por 3 dias seguido por prednisona 1 mg/kg/dia por 1 mês e posterior desmame por 4 meses, com melhora progressiva dos exames. Em janeiro de 2011 (pós-pulsoterapia), foi realizada a biópsia renal, que evidenciou glomérulos dentro do limite da normalidade (esclerose global: 2/30), alterações degenerativas epiteliais tubulares com focos de atrofia e fibrose intersticial discreta difusa e nefrite tubulointersticial com sinais de atividade inflamatória. A imunofluorescência direta revelou ausência de depósitos glomerulares e presença de cilindros tubulares com IgA e IgM (Figura 2).

Três meses após a interrupção da medicação imunossupressora, cursou com novo episódio de uveíte anterior, tendo iniciado tratamento com corticoide colírio e ceterolaco. Apresentou como efeito colateral aumento da pressão intraocular, sendo instituído brinzolamida/timolol e tartarato de brimonidina. Foi tentado o desmame do corticoide colírio em algumas ocasiões, mas sempre com piora da uveíte.

TABELA 1 EVOLUÇÃO DOS EXAMES LABORATORIAIS DA PACIENTE DO CASO CLÍNICO RELATADO

	23/12/10	29/12/10	24/01/11	30/05/11	28/10/11
Hb (g/dl) /Ht (%)	10/29,3	10,4/30,1	10,8/33,6	13,6/40,3	12,5/36,9
VHS (mm)	71	64	8		
PCR (mg/dL)	0,28	1,60	0,10		
Ur (mg/dl)	75	71	63	40	35
Cr (mg/dl)	2,5	2,6	1,2	1,2	1,1
Proteinúria 24h		1,65 g		103,53 mg	

Figura 2. Biópsia renal. A. Infiltrado inflamatório intersticial constituído por células linfóides que dissociam o epitélio tubular. (PAS - 400x); Biópsia Renal B. Alargamento intersticial por fibrose e infiltrado inflamatório linfocitário (Tricrômio de Masson - 400x).

Atualmente, após seguimento de 52 meses, a paciente encontra-se em uso de ciclosporina emulsão oftálmica devido ao insucesso da descontinuidade do medicamento. A análise da urina encontra-se dentro da normalidade, e ureia e creatinina com valores de 36 mg/dL e 1,0 mg/dL, respectivamente.

DISCUSSÃO

A síndrome TINU apresenta prevalência aproximada de 3,5 casos/milhão de pessoas e incidência de 0,2 casos/milhão/ano,^{3,7} sendo provavelmente subdiagnosticada;^{14,15} sem predominância racial ou étnica entre os casos demonstrados.¹⁶

Existe maior incidência em mulheres,^{2,9} na proporção de 3:1 e, segundo estudos mais recentes, a prevalência em homens tem aumentado.³

O início da apresentação é mais precoce em homens, variando entre 9-52 anos; enquanto nas

mulheres varia entre 10-74 anos.^{2,7,10} Há poucos casos descritos na literatura em idosos.^{7,9}

As principais manifestações são inespecíficas e relacionadas à doença renal, incluindo, de forma decrescente, febre, perda de peso, fadiga e mal-estar, anorexia, dor abdominal, dentre outras.^{1,2,7,9,15-17}

A uveíte pode preceder (21%), ser concorrente (15%) ou suceder (65%) a nefrite,^{9,16,18} com média de início das queixas oculares um mês após o início das sistêmicas. O principal acometimento ocular é a uveíte anterior, que ocorre em 80% dos pacientes e os sintomas mais comuns são dor e vermelhidão.²

No caso em questão, a doença se manifestou inicialmente por uveíte anterior que precedeu em 3 meses o acometimento renal. Após o quadro de nefrite, houve novos episódios de uveíte, mostrando falta de temporalidade entre as duas manifestações.

A fisiopatologia da síndrome TINU permanece pouco entendida, mas relatos sugerem que seja o

resultado de um processo autoimune que envolve imunidade celular e humoral.⁸ A existência de um dano renal e ocular no curso clínico da TINU pode sugerir a existência de um antígeno comum a essas duas estruturas que poderia ser o alvo da reação autoimune cruzada.¹⁹

Essa síndrome pode ser diferenciada de condições sistêmicas associadas à uveíte e à nefrite. A NTI tem uma variedade de etiologias e não seria diferente com a síndrome TINU. Especula-se o papel de infecções e causas não infecciosas na resposta imune levando ao desenvolvimento da síndrome.^{1,2,8,9,11,20,21}

Kim *et al.* consideram que as principais causas de nefrite e uveíte concomitantes e que podem ser confundidas com síndrome TINU são: sarcoidose, síndrome de Sjogren,²¹ lúpus, granulomatose de Wegener, doença de Behcet,²² sendo imperativa a solicitação de exames para excluí-las.

Em 2001, Mandeville *et al.*² publicaram critérios diagnósticos da síndrome TINU, sendo necessária a presença de nefrite intersticial aguda e uveíte, sem outra doença sistêmica como causa, além do preenchimento dos 3 critérios que se seguem: 1. Função renal anormal; 2. Urinálise anormal; e 3. Doença sistêmica com duração de ≥ 2 semanas.

Exames laboratoriais na avaliação da síndrome TINU não são típicos. Além disso, o ANCA, anticorpo antinuclear, anticorpos anticardiolipina, anticorpo anti-DNA e o fator reumatoide podem ser positivos e pode haver hipocomplementenemia, além de hipergamaglobulinemia policlonal e presença de imunocomplexos circulantes.^{2,23,24}

A paciente em questão apresentou leve anemia, elevação de marcadores inflamatórios, azotemia e elevação da proteinúria. O complemento C4 encontrava-se elevado (60,8 mg/dL) e a dosagem de C3 normal (154 mg/dL). Os exames C-ANCA, P-ANCA e FAN tiveram resultados negativos.

Evidência histológica de NTI deve ser procurada para o diagnóstico definitivo da síndrome. No entanto, um procedimento invasivo como biópsia renal pode não ser adequado para todos os pacientes e deve ser julgado individualmente.³

A NTI pode se resolver espontaneamente, mas o tratamento de pacientes com insuficiência renal progressiva inclui o uso corticoterapia. A nefropatia se torna crônica em 11% dos casos e em apenas 5% dos pacientes houve a necessidade de diálise.¹⁸ No presente caso, após pulsoterapia, a

paciente apresentou redução dos níveis de ureia e creatinina.

Esteroides tópicos associados a agentes cicloplégicos são comumente recomendados como opção de tratamento para a uveíte anterior.^{16,25} Se refratário, deve-se considerar o uso de corticoide oral¹⁵ ou agentes imunossuppressores.^{5,9,15,25} Relatos indicam que em 14% dos casos os sintomas persistem por mais de 3 meses^{5,9} e que a recorrência da uveíte ocorre em cerca de 50% dos pacientes.^{7,26} Em uma série de 33 casos, a mediana da persistência foi de 7 meses, variando de 1 a 147 meses.²⁷

Embora a paciente em questão tenha apresentado a síndrome TINU aos 60 anos de idade, evoluiu com desfecho favorável da função renal, apresentando valores azotêmicos dentro da normalidade mesmo após 52 meses de seguimento. Em decorrência do aumento da pressão intraocular com uso de corticoide tópico, foi decidido por utilizar ciclosporina colírio, fazendo uso contínuo sem possibilidades de retirada, pois sempre culminou em recidiva da uveíte anterior.

CONCLUSÃO

O caso apresentado de nefrite tubulointersticial e uveíte nos faz sugerir que essa doença rara deva ser considerada no diagnóstico diferencial de nefrite tubulointersticial não explicada, especialmente na presença de manifestações oculares, mesmo em pacientes mais idosos. Existem evidências sugerindo que a TINU seja subdiagnosticada, principalmente em pacientes jovens que apresentem doença renal leve assintomática. Difundir essa patologia entre nefrologistas, internistas e oftalmologistas faz-se necessário, pois a interação entre esses especialistas é mandatória no tratamento do paciente com síndrome TINU.

REFERÊNCIAS

1. 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. DOI:<http://dx.doi.org/10.1007/s00467-010-1698-4>
2. Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001;46:195-208. PMID: 11738428 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0039-6257\(01\)00261-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0039-6257(01)00261-2)
3. Helms E, Servilla KS, Hartshorne MF, Harris A, Nichols MJ, Tzamaloukas AH. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome: use of gallium scintigraphy in its diagnosis and treatment. *Int Urol Nephrol* 2005;37:119-22. PMID: 16132773 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-004-2356-1>

4. Eyleten T, Dede F, Yenicesu M, Celebi G, Vural A. Idiopathic tubulointerstitial nephritis and uveitis-'TINU syndrome'. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:771-2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfm624>
5. Liakopoulos V, Ioannidis I, Zengos N, Karabatsas CH, Karasavvidou F, Salmas M, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome in a 52-year-old female: a case report and review of the literature. *Ren Fail* 2006;28:355-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/08860220600577775>
6. 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. PMID: 1163543 DOI:[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(75\)90390-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(75)90390-3)
7. Weinstein O, Tovbin D, Rogachev B, Basok A, Vorobiov M, Kratz A, et al. Clinical manifestations of adult tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome. *Int Ophthalmol* 2010;30:621-8. DOI:<http://dx.doi.org/10.1007/s10792-010-9369-9>
8. Timmermans SA, Huitema JJ, Wirtz JJ. Keep an eye out for tubulo-interstitial nephritis. *Neth J Med* 2013;71:523-5.
9. Han JM, Lee YJ, Woo SJ. A case of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in an elderly patient. *Korean J Ophthalmol* 2012;26:398-401. DOI: <http://dx.doi.org/10.3341/kjo.2012.26.5.398>
10. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfm890>
11. Fried T. Acute interstitial nephritis. Why do the kidneys suddenly fail? *Postgrad Med* 1993;93:105-6.
12. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon P, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2778-83. DOI:<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfh485>
13. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:8-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfg464>
14. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.09051209>
15. Thomassen VH, Ring T, Thaarup J, Baggesen K. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: a case report and review of the literature. *Acta Ophthalmol* 2009;87:676-9. PMID: 18700885 DOI:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01302.x>
16. Parameswaran S, Mittal N, Joshi K, Rathi M, Kohli HS, Jha V, et al. Tubulointerstitial nephritis with uveitis syndrome: A case report and review of literature. *Indian J Nephrol* 2010;20:103-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0971-4065.65307>
17. Onyekpe I, Shenoy M, Denley H, Riad H, Webb NJ. Recurrent tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in a renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3060-2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr352>
18. Hinkle DM, Foster CS. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Int Ophthalmol Clin* 2008;48:9-13. DOI:<http://dx.doi.org/10.1097/IIO.0b013e3181694db9>
19. Khammassi N, Mohsen D, Ounissi M, Tougourti MN, Hamza M. TINU syndrome and lymphoid interstitial alveolitis: a new observation. *Tunis Med* 2011;89:210-2. PMID: 21308636
20. Alon US. Tubulointerstitial nephritis. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Pediatric Nephrology*. 6th ed. Berlin and Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. p.1081-98.
21. Kim DH, Jang YS, Do WS, Oh DM, Kim SH, Kwak EK, et al. A case of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in an old age female. *Korean J Nephrol* 2010;29:250-5.
22. Lee G, Ashfaq A. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU syndrome). 2014 [cited 2014 Ago 3]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/tubulointerstitial-nephritis-and-uveitis-tinu-syndrome?source=search_result&search=tinu&selectedtitle=1~6#h14
23. 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. PMID: 16226516 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2005.04.019>
24. Paladini A, Venturoli V, Mosconi G, Zambianchi L, Serra L, Valletta E. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in a twelve-year-old girl. *Case Rep Pediatr* 2013;2013:652043. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/652043>
25. Gion N, Stavrou P, Foster CS. Immunomodulatory therapy for chronic tubulointerstitial nephritis-associated uveitis. *Am J Ophthalmol* 2000;129:764-8. PMID: 10926986 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394\(00\)00482-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394(00)00482-7)
26. Levinson RD, Park MS, Ridders SM, Reed EF, Smith JR, Martin TM, 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. PMID: 12556395 DOI: <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.02-0376>
27. Mackensen F, Billing H. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:525-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/ICU.0b013e3283318f9a>