

Trombocitopenia e hipertiroidismo en el síndrome de nefritis túbulo-intersticial y uveítis. Más allá de la afectación óculo-renal

Víctor Martínez-Jiménez¹, Juan B. Cabezuelo-Romero¹, Concepción Alcázar-Fajardo¹, Fernanda Ramos-Carrasco¹, José J. García-Medina²

¹ Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia

² Servicio de Oftalmología. Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia

NefroPlus 2015;7(1):76-80

doi:10.3265/NefroPlus.pre2015.Feb.12953

RESUMEN

El síndrome TINU se define por la asociación entre nefritis túbulo-intersticial aguda y uveítis bilateral. Aunque considerada una entidad poco frecuente, los últimos estudios sugieren que su prevalencia puede ser mayor. A continuación, presentamos el caso clínico de un varón de 26 años que consultó en urgencias por astenia, malestar, pérdida de peso, visión borrosa y déficit visual. En la analítica destacaba un fallo renal agudo, anemia, trombocitopenia e hipertiroidismo. Tras descartar otras causas de alteración óculo-renal, se realizó un diagnóstico definitivo de síndrome TINU según los criterios de Mandeville, sin la necesidad de realizar una biopsia renal. En este síndrome de probable etiopatogenia inmunitaria se han detectado diversas afectaciones multiorgánicas. Sin embargo, es el primer caso descrito en la literatura con trombocitopenia asociada. La buena respuesta al tratamiento con corticoides es útil para todas las manifestaciones sistémicas, como hemos observado en nuestro paciente.

Palabras clave: Síndrome TINU. Nefritis túbulo-intersticial aguda. Uveítis. Trombocitopenia. Hipertiroidismo.

INTRODUCCIÓN

La asociación entre nefritis túbulo-intersticial aguda (NTIA) y uveítis, descrita por primera vez en 1975 por Dobrin¹, se ha denominado síndrome TINU. Desde entonces, se han publicado varios casos de un síndrome definido como poco frecuente. Clásicamente, se ha considerado que aproximadamente el 5 % de las NTIA son debidas al síndrome TINU. Sin embargo, en una revisión reciente entre pacientes biopsiados con diagnóstico de NTIA se ha observado una prevalencia de hasta el 28%². La uveítis suele ser anterior y bilateral, y puede aparecer desde dos meses antes y hasta doce meses después de la afectación renal. Estos datos sugieren que el síndrome TINU estaría infra-diagnosticado debido, en parte, a que en el 58 % de los casos la uveítis aparece posteriormente al fallo renal².

A continuación, presentamos el caso clínico de un paciente con diagnóstico de TINU, donde el fracaso renal se presentó simultáneamente con una panuveítis especialmente florida y una grave afectación sistémica.

CASO CLÍNICO

Varón de 26 años con un cuadro clínico de visión borrosa, dolor y ojos rojos de un mes de duración, atribuido inicialmente a conjuntivitis y con respuesta parcial a colirio combinado con tobramicina y dexametasoma, pero que ante nuevo empeoramiento clínico consultó en urgencias en agosto de 2013. Esta sintomatología se acompañó de síndrome constitucional con astenia y pérdida de peso de 17 kg en los tres meses previos. No había tomado ningún fármaco ni existía abuso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Tampoco presentaba fiebre, artralgias, lesiones cutáneas ni otras manifestaciones de enfermedad sistémica. No tenía otros antecedentes de interés y la última analítica realizada fue en 2011, con los siguientes resultados: creatinina 0,88 mg/dl, hemoglobina 12,3 g/dl, plaquetas 135 000/ul, sin proteinuria.

Correspondencia: Víctor Martínez Jiménez

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Reina Sofía.
Almirante Jorge Palacios, sn. 30003 Murcia.
victormj80@gmail.com

La exploración física inicial fue normal, a excepción de hipertensión (150/85 mmHg). No se detectaron adenopatías a la palpación. Se realizó exploración oftalmológica completa con agudeza visual de 0,5 en ambos ojos, con signos de Tyndall y Flare positivos (que indican la turbidez del humor acuoso en los casos de uveítis), sinequias posteriores del iris y papilitis bilateral. En resumen, el paciente presentaba un cuadro de panuveítis bilateral (uveítis anterior y posterior bilateral). En la analítica sanguínea destacaba: creatinina 2,97 mg/dl, urea 72 mg/dl, albúmina 4,3 mg/dl, sodio 139 mEq/l, potasio 3,6 mEq/l, calcio 10,3 mg/dl, fósforo 4,9 mg/dl, tirotrópina < 0,005 uIU/ml, T4 libre 3,49 ug/dl, hemoglobina 10 g/dl, leucocitos 6840/ul (fórmula leucocitaria normal, sin eosinofilia), plaquetas 68 000/ul, 1,25-vitamina D y enzima convertidora de angiotensina normales, proteína C reactiva (PCR) 0,8 mg/dl, velocidad de sedimentación globular (VSG) 46 mm/h, pH 7,28, bicarbonato 19 mmol/l. Análisis de orina: pH 5, densidad 1010, glucosuria 50 mg/dl, hematíes negativos, leucocitos: 5-10 x campo, proteinuria 360 mg/día, albuminuria 120 mg/día, reabsorción tubular de fosfatos 59 %, beta2-microglobulina 10,6 mg/l (0-0,3) y diuresis de 4-5 litros/día. Citología de orina: no atípicas, 1-2 % de eosinófilos. Estudio de anemia sin evidenciar causa, con haptoglobina y test de Coombs normales. Reticulocitos normales y plaquetas reticuladas o inmaduras 5,2 % (0,16-1,8 %). Frotis de sangre: sin esquistocitos ni células inmaduras y sin agregados plaquetarios, en donde se observó un número de plaquetas disminuido. El estudio inmunológico con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), antimembrana basal glomerular, anticuerpos antinucleares (ANA), anti-DNA, anti-Ro, anti-La, factor reumatoide, C3 y C4, inmunoglobulinas, proteinograma y proteinuria de Bence-Jones fue normal. Las subclases de IgG estaban en rango normal. Anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina, antiperoxidasa y antirreceptor TSH) negativos y ecografía tiroidea sin hallazgos. El estudio completo microbiológico: virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis B, parvovirus, virus Epstein-Barr, citomegalovirus, sífilis, *Coxiella*, toxoplasma, *Salmonella*, *Brucella*, *Mycoplasma*, fue normal. Urocultivo: negativo. La ecografía renal fue normal. Se realizó tomografía axial computarizada toraco-abdomino-pélvica para descartar adenopatías, sin detectar hallazgos patológicos.

Ante estos datos se diagnosticó de NTIA por criterios clínicos (insuficiencia renal aguda poliúrica, hipostenuria, glucosuria, fosfaturia, proteinuria tubular, acidosis metabólica y eosinofilia), que, junto con la panuveítis bilateral del paciente, nos confirmó el diagnóstico de síndrome TINU definitivo según la clasificación de Mandeville (tabla 1)³. Además, de forma simultánea presentó hipertiroidismo, anemia y trombocitopenia, sin llegar a demostrar una etiología concreta.

Se inició tratamiento con prednisona 1 mg/kg/día vía oral durante dos semanas, que se continuó con una pauta descendente en los tres meses siguientes, además de colirios

con corticoides y atropina. Como podemos observar en la evolución (tabla 2), tras instaurar el tratamiento se produjo una normalización de los parámetros clínicos, mejorando la función renal y las alteraciones hematológicas y endocrinas. Al mes de tratamiento, en la exploración oftalmológica presentó una agudeza visual normal y desaparición de los signos de inflamación intraocular (Tyndall y Flare negativos y ausencia de inflamación del nervio óptico), suspendiéndose entonces los colirios. Sin embargo, persistieron como secuela las sinequias posteriores del iris derecho con aspecto polilobulado (figura 1). Se utilizó tiamizol durante el primer mes para tratar el hipertiroidismo asociado, que hubo que suspender por la elevación de las transaminasas y la mejoría de la función tiroidea. Tras nueve meses sin tratamiento, el paciente se encuentra asintomático con función renal normal y, hasta la fecha, no ha presentado nuevos episodios de uveítis.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de síndrome TINU definitivo se estableció por los criterios de Mandeville³, debido a las manifestaciones clínicas de NTIA: síndrome constitucional, fracaso renal agudo, afectación tubular, eosinofilia y panuveítis bilateral. Además nuestro paciente presentó anemia, trombocitopenia e hipertiroidismo. Sin embargo, este es el primer caso descrito en la literatura de síndrome TINU asociado con trombocitopenia. El descenso de plaquetas se confirmó en el frotis sanguíneo y se descartaron las causas más frecuentes de trombocitopenia, pero sin poder diferenciar, claramente, entre una etiología central o periférica. No obstante, la trombocitopenia (confirmada en varias determinaciones analíticas) se normalizó rápidamente a las 48 horas de iniciar el tratamiento con corticoides, lo que apoyaría un mecanismo autoinmune de destrucción periférica en el contexto del síndrome TINU. El hipertiroidismo asociado al síndrome TINU ya ha sido descrito previamente, debido probablemente a un mecanismo inmunológico común con el resto de alteraciones sistémicas⁴. El hipertiroidismo puede contribuir a la pérdida de peso inicial que presentan estos pacientes, por lo que ante el diagnóstico de este síndrome se debe analizar la función tiroidea⁵. Existen otras alteraciones asociadas publicadas en la literatura, como hepatitis granulomatosa⁶ e infiltrado linfóide pulmonar⁷, donde se apreciaría la complejidad del síndrome y su afectación multiorgánica.

En la mayoría de los artículos publicados se realizó biopsia renal para establecer un diagnóstico de NTIA, aunque en los casos donde la uveítis se manifiesta antes o simultáneamente con criterios clínicos completos de NTIA la biopsia renal no sería necesaria para establecer el diagnóstico definitivo de TINU (tabla 1).

El síndrome TINU suele ser idiopático, aunque otras veces se han descrito casos relacionados con fármacos (AINE, antibióticos, paracetamol-codeína)⁸, infecciones (*Chlamydia*, *Campylobacter*, *Yersinia*, virus Epstein-Barr)⁹, enfermedades auto-

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Mandeville del síndrome de nefritis túbulo-intersticial y uveítis (Mandeville et al.³)

1. El diagnóstico de síndrome de TINU requiere la presencia de NTIA y uveítis, sin otra causa de enfermedad sistémica conocida que pueda justificar ambas entidades.
2. Los casos son definidos como: definitivo, probable o posible según los siguientes criterios:
 - a. Síndrome de TINU definitivo
 - NTIA con diagnóstico histopatológico o clínico (por criterios completos) y uveítis típica
 - b. Síndrome de TINU probable
 - NTIA con diagnóstico histopatológico y uveítis atípica
 - NTIA con diagnóstico clínico por criterios incompletos y uveítis típica
 - c. Síndrome de TINU posible
 - NTIA con diagnóstico clínico por criterios incompletos y uveítis atípica
3. Criterios diagnósticos de NTIA:
 - a. Diagnóstico histopatológico: biopsia renal compatible con nefritis túbulo-intersticial
 - b. Diagnóstico clínico^a: si están presentes 3 de los siguientes criterios un caso se considera por criterios completos; si tiene menos de 3, se considera por criterios incompletos:
 - Función renal anormal: creatinina en plasma elevada o descenso del aclaramiento de creatinina
 - Alteraciones urinarias: aumento de beta2-microglobulina, proteinuria de bajo grado (< 3 g/día) eosinofilia, piuria hematuria o cilindros leucocitarios sin infección urinaria; glucosuria con normogluemia en sangre
 - Enfermedad sistémica de menos de 2 semanas, caracterizada por:
 - Síntomas y signos: fiebre, pérdida de peso, anorexia, malestar, astenia, *rash*, dolor abdominal o en flanco, artralgias o mialgias
 - Hallazgos de laboratorio: anemia, alteración de función hepática, eosinofilia VSG > 40 mm/h
4. Uveítis característica:
 - a. Típica:
 - Uveítis anterior bilateral con o sin uveítis intermedia o uveítis posterior
 - Sucede ≤ 2 meses antes o ≤ 12 meses después de la NTIA
 - b. Atípica:
 - Uveítis anterior, intermedia o posterior; pero de forma unilateral
 - Sucede > 2 meses antes o > 12 meses después de la NTIA

NTIA: nefritis intersticial aguda; TINU: síndrome de nefritis túbulo-intersticial y uveítis.

^a Si los hallazgos clínicos son atípicos o si la enfermedad renal no mejora tras seis semanas con tratamiento adecuado, se recomienda realizar una biopsia renal.

inmunes (hipoparatiroidismo, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, síndrome IgG4) o nefropatía IgA¹⁰. En nuestro paciente no se encontró ningún factor desencadenante: fármacos, infecciones u otras entidades asociadas como: lupus sistémico, sarcoidosis, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, tuberculosis, toxoplasmosis, brucelosis¹¹.

La etiopatogenia del síndrome TINU es solo parcialmente conocida. Se detectaron por inmunofluorescencia anticuerpos antimembrana basal tubular, especialmente en túbulo proximal¹¹, demostrándose un mecanismo autoinmune mediado por anticuerpos contra antígenos comunes localizados en el túbulo renal y en la úvea. Se identificó este antígeno como PCR modificada, al observar que los pacientes con TINU tenían niveles más altos de anticuerpos contra esta PCR modificada^{2,12}. La PCR es secretada en forma de pentámero, pero cuando su estructura se altera se deposita como un monómero en el epitelio (PCR modificada) y activa el sistema de com-

plemento. Además, podría haber una predisposición genética con ciertos haplotipos: HLA-DQA1*01 y HLA-DQB1*06¹³.

El tratamiento del síndrome TINU se fundamenta en el uso precoz de los corticoesteroides, siendo además la rápida respuesta a estos un índice de buen pronóstico¹⁴. Los episodios de recurrencia de la uveítis son más frecuentes que los de la afectación renal y suelen responder adecuadamente al tratamiento estándar. En los casos de recaída o de mala evolución renal se utilizaron inmunosupresores como ciclosporina, metotrexate y micofenolato^{2,15}. Con el tratamiento con corticoides también suele corregirse el resto de las alteraciones sistémicas asociadas, como anemia, trombocitopenia e hipertiroidismo⁴, y así sucedió en nuestro paciente.

Casi todos los autores subrayan el buen pronóstico del síndrome TINU, especialmente en niños y adultos jóvenes. Sin embargo, en un trabajo reciente de 31 pacientes de mayor

Tabla 2. Analítica de sangre y orina al inicio y en la evolución del cuadro clínico

| | Basal | Sem 2 | Mes 1 | Mes 4 | Mes 12 | V. de ref. |
|-----------------------------------|---------|---------|-------|-------|--------|------------|
| Creat (mg/dl) | 2,97 | 2,0 | 1,49 | 1,16 | 1,12 | 0,2-1,4 |
| Urea (mg/dl) | 94 | 70 | 52 | 33 | 41 | 10-50 |
| FGe (ml/min/1,73 m ²) | 27 | 44 | 64 | 86 | 90 | 80-140 |
| Na (mEq/l) | 140 | 139 | 141 | 142 | 141 | 135-150 |
| K (mEq/l) | 4 | 3,6 | 3,8 | 4,4 | 4,3 | 3,6-5,5 |
| GOT (U/l) | 10 | 11 | 107 | 16 | 18 | 0-38 |
| GPT (U/l) | 25 | 33 | 483 | 23 | 18 | 0-41 |
| GGT (U/l) | 27 | 108 | 615 | 18 | 12 | 11-49 |
| Hb (g/dl) | 10,4 | 10,4 | 11,8 | 14,8 | 14,4 | 13-18 |
| Plaquetas (x10 ³ /ul) | 68 | 234 | 166 | 167 | 152 | 140-450 |
| TSH (uUI/ml) | < 0,005 | < 0,005 | 6,13 | 1,7 | 3,1 | 0,3-4,2 |
| T4 (ng/dl) | 3,8 | 2,42 | 0,90 | 0,97 | - | 0,9-1,7 |
| Proteinuria (mg/24 h) | 360 | 450 | 170 | 240 | 80 | 0-350 |
| Glucosuria (mg/dl) | 100 | 50 | 0 | 0 | 0 | |
| RTP (%) | 59 | 75 | 82 | 86 | - | 85-95 |

Creat: creatinina; FGe: filtrado glomerular estimado por CKD-EPI; GGT: glutamil transferasa; GOT: aspartato aminotransferasa; GPT: alanina aminotransferasa; Hb: hemoglobina; Sem: semana; RTP: reabsorción tubular de fosfato; T4: tiroxina; TSH: tirotopina; V. de ref: valores de referencia.

edad diagnosticados de TINU (edad media 48 ± 12 años) se observó que en la mayoría de los casos la recuperación de la función renal fue incompleta, persistiendo enfermedad renal crónica (ERC) al año de evolución en el 80 % de los pacientes (76 % con ERC estadio 3 y 4 % con ERC estadio 4). Los factores de mal pronóstico fueron: edad, niveles altos de creatinina en el momento del diagnóstico, ERC previa, recaídas del fallo renal (se describieron en el 36 % de los pacientes), leucocituria importante o elevación de los marcadores de inflamación, sin tener relación con el pronóstico

los datos histológicos de la biopsia renal². En nuestro caso los corticoides también normalizaron la trombocitopenia y el hipertiroidismo asociado al síndrome TINU, por lo que habría que valorar el evitar tratamientos concomitantes innecesarios en pacientes asintomáticos, como por ejemplo el uso de tiamizol en nuestro paciente, que condicionó una elevación de las enzimas hepáticas. En los casos publicados el hipertiroidismo se resolvió con corticoesteroides sin precisar tratamiento antitiroideo^{4,5}.

En conclusión, ante la presencia de uveítis bilateral o NTIA se debería descartar el diagnóstico de síndrome TINU. En los casos, como en el nuestro, donde la uveítis y la NTIA coexistan, se puede establecer un diagnóstico definitivo del síndrome según los criterios de Mandeville, sin ser imprescindible la realización de biopsia renal. El síndrome TINU tiene unas manifestaciones sistémicas que no se limitan solo a la afectación óculo-renal, sino que pueden aparecer otras: anemia, hipertiroidismo y, como se ha visto excepcionalmente en este caso, trombocitopenia. Debido a la buena respuesta del tratamiento con corticoides de todas las manifestaciones clínicas del síndrome, es recomendable un tratamiento precoz y prudencia para evitar iatrogenia.

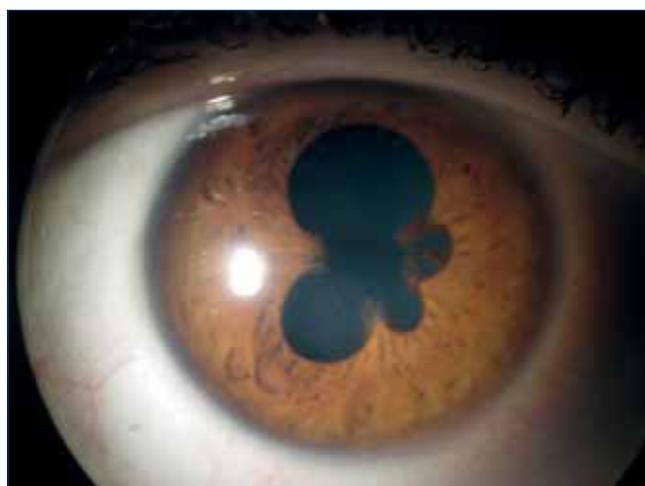


Figura 1. Aspecto polilobulado de la pupila por las sinequias posteriores.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

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(3):325-33.
2. 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.
3. Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001;46(3):195-208.
4. Yasuda K, Sasaki K, Yamato M, Rakugi H, Isaka Y, Hayashi T. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome with transient hyperthyroidism in an elderly patient. *Clin Exp Nephrol* 2011;15(6):927-32.
5. Ebihara I, Hirayama K, Usui J, Seki M, Higuchi F, Oteki T, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome associated with hyperthyroidism. *Clin Exp Nephrol* 2006;10(3):216-21.
6. Segev A, Ben-Chitrit S, Orion Y, Segev F, Bernheim J, Bernheim J, et al. Acute eosinophilic interstitial nephritis and uveitis (TINU syndrome) associated with granulomatous hepatitis. *Clin Nephrol* 1999;51(5):310-3.
7. Hofmann N, Müller KM, Morath C, Waldherr R, Zeier M, Schwenger V. Lymphoid interstitial lung disease in a patient with acute tubulointerstitial nephritis and uveitis: a new facet of a rare syndrome? *Am J Kidney Dis* 2006;47(4):e55-9.
8. Alaygut D, Torun M, Ünlü M, Soylu A, Türkmen M, Kavukçu S. Acute tubulointerstitial nephritis-uveitis (TINU) syndrome developed secondary to paracetamol and codeine phosphate use: two case reports. *Turk J Pediatr* 2014;56(1):92-6.
9. Cigni A, Soro G, Faedda R, Caucci F, Amadori F, Manca A, 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.
10. Fujita S, Sugimoto K, Izu A, Takemura T. A boy with IgA nephropathy complicated by tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome. *Clin Nephrol* 2015;83:117-20.
11. Izzedine H, Hassane I. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU): a step forward to understanding an elusive ocular-renal syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1095-7.
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. 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(2):653-7.
14. 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(5):621-8.
15. Hudde T, Heinz C, Neudfort U, Hoefl S, Heiligenhaus A, Steuhl KP. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU syndrome) - comorbidity and complications in four patients. *Klin Monbl Augenheilkd* 2002;219(7):528-32.