

CASOS CLINICOS

Nefritis intersticial aguda asociada con uveítis

J. L. Tovar, M. J. Fantova*, P. Villalonga**, F. Torres, A. Rouras** y M. T. Vidal*

Servicios de Nefrología, Anatomía Patológica* y Oftalmología**. Hospital General Valle de Hebrón. Barcelona.

RESUMEN

Presentamos un paciente con un cuadro clínico de insuficiencia renal aguda y anemia, precedido de lesiones inflamatorias en la cámara anterior de ambos ojos, consistentes con uveítis. En la biopsia renal practicada se observó la presencia de infiltración inflamatoria predominantemente linfocitaria en el intersticio, con depósitos de inmunoglobulina G en las membranas basales tubulares y ausencia de alteraciones glomerulares. Tras tratamiento con prednisona durante cuatro meses se apreció una total recuperación de la anemia y de la función renal. Los signos de uveítis, aunque mostraron un curso recidivante, también desaparecieron.

Palabras clave: **Nefritis intersticial. Uveítis.**

ACUTE INTERSTITIAL NEPHRITIS WITH UVEITIS

SUMMARY

The case of a patient with acute renal failure and anemia, preceded by anterior uveitis in both eyes, is presented. Renal histopathology showed a predominantly lymphocytic interstitial infiltrate with immunoglobulin G deposits at the basal tubular membrane level. A remarkably normal glomerular pattern was present. After a four month course of prednisone therapy, a total recovery of the renal function and the anemia was observed. Uveitis although having relapsing course finally disappeared.

Key words: **Acute interstitial nephritis. Uveitis.**

Introducción

En 1975, Dobrin y cols.¹ describieron un nuevo síndrome caracterizado por la asociación de nefritis tubulointersticial aguda y uveítis anterior (TINU), con la presencia de granulomas en médula ósea y ganglios linfáticos. Desde entonces han sido descritos un número no excesivo de casos, en ocasiones acompañando a manifestaciones patológicas raras, como hipoparatiroidismo² o granulomas hepáticos³, y también sin que se haya observado la

presencia de granulomas^{4,5}. La causa de la enfermedad es desconocida, aunque algunos datos hacen pensar que se trata de un trastorno autoinmune⁶. La evolución es, en general, benigna, bien de forma espontánea o con tratamiento esteroideo. Describimos a continuación un nuevo caso de síndrome de nefritis tubulointersticial asociado a uveítis en un paciente joven cuya afectación nefrológica evolucionó favorablemente, mientras que la uveítis se mostró recidivante.

Caso clínico

Paciente varón de diecinueve años de edad, previamente sano, que no presentaba antecedentes patológicos valorables personales ni familiares. No refería ingesta de fármaco alguno. En abril de 1991 comienza a presentar enrojecimiento y molestias locales en ambos ojos, siendo visitado en Oftalmología, donde a la exploración presentaba una disminución de la agudeza visual (7/10) en ojo izquierdo, infección ciliar moderada y sig-

Recibido: 12-V-1992.
En versión definitiva: 17-VII-1992.
Aceptado: 17-VII-1992.

Correspondencia: Dr. J. L. Tovar.
Servicio de Nefrología.
Hospital General Valle de Hebrón.
Paseo del Valle de Hebrón, s/n.
08035 Barcelona.

nos inflamatorios en la cámara anterior de ambos ojos, especialmente llamativa a nivel del izquierdo, en el que también se observaba ligera turbidez en vítreo y edema de papila. Fue diagnosticado de iridociclitis anterior aguda bilateral y se prescribió tratamiento con atropina al 1% y prednisolona tópica, con remisión del cuadro en unas tres semanas. Un mes después se apreció recidiva de las manifestaciones oculares, con menor intensidad, acompañadas esta vez de marcada astenia y anorexia, con pérdida de peso, a los que se añadió posteriormente poliuria, polidipsia y finalmente vómitos, lo que le hace acudir al hospital. La exploración física a su ingreso mostraba un paciente afebril con presión arterial de 110/70 mmHg, con discreta palidez de piel y mucosas y ligero enrojecimiento ocular. El resto de la exploración se hallaba dentro de los límites normales. La analítica mostró: VSG, 52 mm; hematíes, $3,54 \times 10^{12}/l$; Hb, 10,5 g/dl; hematocrito, 29,4%; leucocitos, $11,2 \times 10^9/l$; fórmula leucocitaria: tres cayados, 83 segmentados, 12 linfocitos, dos monocitos. Plaquetas, $434 \times 10^9/l$. Test de Coombs negativo. Proteínas totales en sangre, 8,2 g/dl; albúmina, 4,57 g/dl; proteinograma electroforético normal; CPK, 52 mU/ml; ASL, 18 mU/ml; ALT, 26 mU/ml; fosfatasas alcalinas, 140 mU/ml; LDH, 310 mU/ml; aclaramiento de creatinina, 43 ml/minuto, con creatinina plasmática de 2,6 mg/dl; urea, 106 mg/dl; ionograma: Na, 139 mEq/l; K, 3,9 mEq/l; Cl, 99 mEq/l; CO_2 total, 23 mEq/l; calcio, 10,4 mg/dl; fósforo, 5,5 mg/dl; proteinuria, 0,12 g/veinticuatro horas; sedimento urinario normal; proteinuria máxima detectada, 170 mg en veinticuatro horas; sodio en orina, 56 mEq/l; potasio en orina, 58 mEq/l; glucosuria negativa; serología luética, reumática y anti-HIV negativas. La ecografía renal mostró la presencia de ambos riñones de tamaño y ecogenidad normal. La radiografía de tórax no mostraba alteraciones. Antes de iniciar tratamiento con 60 mg diarios de prednisona se practicó una biopsia renal por punción, que mostró la presencia en el intersticio de un infiltrado inflamatorio, constituido mayoritariamente por linfocitos pequeños, de núcleos irregulares y aspecto activado, de algunas células plasmáticas y escasos eosinófilos. Generalmente, este infiltrado se disponía alrededor de los túbulos y penetraba en el epitelio de los mismos, con buena conservación de la membrana basal. La disposición concéntrica del infiltrado alrededor de los túbulos confería, a veces, un aspecto nodulillar o bulboso a la lesión (fig. 1). Era evidente a nivel de algún túbulo signos de regeneración epitelial (hiperplasia, irregularidad celular, mitosis, etc.). Los glomérulos y los va-

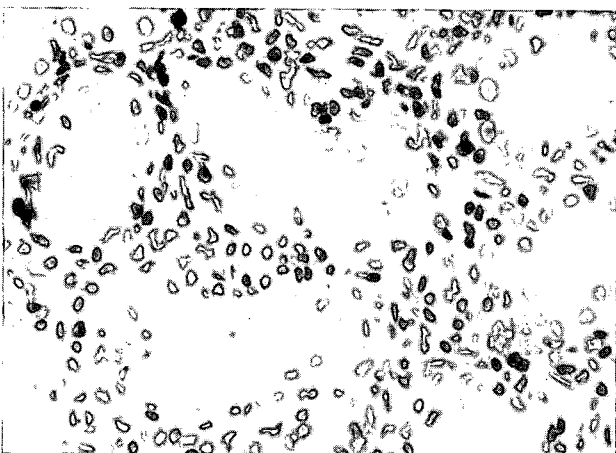


Fig. 1.—Infiltrado inflamatorio peritubular.

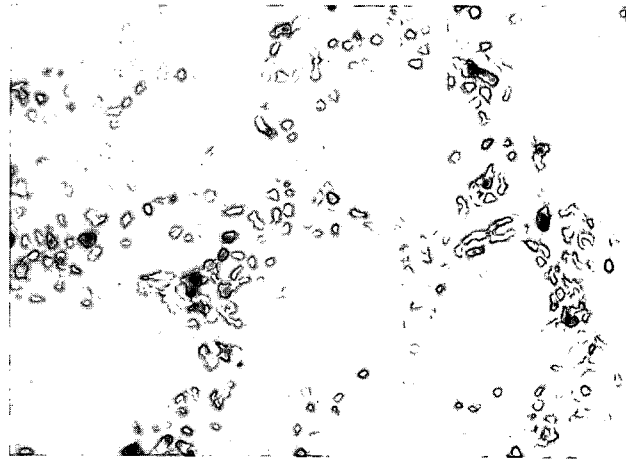


Fig. 2.—Inmunohistoquímica. Infiltrado compuesto por linfocitos T.

los no presentaban alteraciones morfológicas significativas. Se practicaron pruebas de inmunohistoquímica (MT1 y UCHL1), que demostraron la naturaleza T de los linfocitos del infiltrado (figura 2). La inmunofluorescencia evidenció depósitos de IgG en las membranas basales tubulares (fig. 3). También se llevó a cabo una biopsia ósea en cresta iliaca, que mostró una médula normal con discreto aumento de células de la serie eritroide, sin que pudiese apreciarse la presencia de granulomas. La terapéutica esteroidea se mantuvo durante cuatro semanas, con posterior reducción progresiva de la dosis hasta su retirada al cuarto mes de tratamiento, apreciándose una mejoría de la función renal, con un aclaramiento de creatinina de 92 ml/minuto y creatinina plasmática de 1,3 mg/dl a los cuatro meses de iniciado el tratamiento, fecha en la que todavía persistía una discreta anemia de 12,8 g/dl de hemoglobina.

Con respecto a la afección ocular, se observó la completa desaparición de los signos y síntomas durante el período de tiempo que recibió tratamiento esteroideo, presentando tras su retirada una segunda recidiva leve, que respondió rápidamente al tratamiento tópico con midríaticos y corticoides. En el momento actual, el paciente se encuentra libre de síntomas y la agudeza visual es del 100% en ambos ojos.

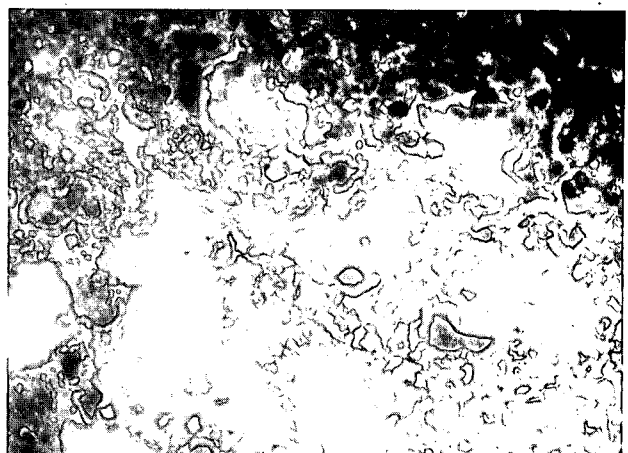


Fig. 3.—Inmunofluorescencia. Depósito de IgG en las membranas basales tubulares.

Discusión

Desde la primera descripción de Dobrin y cols., más de 20 casos de nefritis tubulointersticial asociada a uveítis han sido descritos en la literatura, la mayoría en mujeres adolescentes y también algunos casos en adultos^{2,3,5,14-16}. El hallazgo referente a la presencia de granulomas en médula ósea ha sido variable, ya que mientras en la mayoría de los pacientes jóvenes no se mencionan, en los adultos aparecen en la mitad de ellos, denominándose entonces el cuadro síndrome de Dobrin⁶. La biopsia renal suele mostrar, en los casos en que se ha descrito, un infiltrado formado por eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas, y los mayores cambios han sido apreciados a nivel de los túbulos proximales, mientras que glomérulos y vasos están bien preservados. También se ha descrito la presencia de granulomas a nivel renal^{1,3}.

Aunque la patogenia de la enfermedad es desconocida, la existencia de complejos inmunes circulantes hace pensar que se trata de un trastorno inmunológico^{4,7}. En nuestro caso, la demostración de depósitos de IgG en las membranas tubulares apoya esta posibilidad. El infiltrado renal, en varios pacientes en los que se ha estudiado, consistía en células T de la subpoblación CD4^{6,10}. La uveítis ha sido también relacionada con una particular respuesta inmunológica en el tejido ocular, en forma de un aumento en la producción de anticuerpos, así como de linfocitos sensibilizados⁸. Se ha sugerido que las células oculares, al igual que las células epiteliales y endoteliales, pueden adquirir la capacidad de expresar antígenos de clase II y participar activamente en la respuesta inmune⁸. En dos pacientes, la reactividad mediada por células a antígenos de epitelio tubular solubilizados ha sido detectada *in vitro* mediante el test de inhibición de la emigración leucocitaria, lo cual puede hacer sugerir la posibilidad de que los linfocitos que infiltran el parénquima renal puedan estar sensibilizados contra antígenos tubulares autólogos⁹.

La relación entre uveítis y afectación intersticial renal parece estar demostrada por la relación temporal de los padecimientos en todos los casos descritos, si bien con secuencias diferentes, ya que mientras en unos casos la evolución es concomitante⁹, en otros tiene una relación temporal diferente^{2,5}. Asimismo es relativamente frecuente el carácter recidivante de la uveítis. Las manifestaciones clínicas más frecuentes^{4,6} son: astenia, anorexia y pérdida de peso. No suele existir hipertensión arterial.

Los datos de laboratorio más constantes son: aumento de la velocidad de sedimentación globular, aumento de los niveles séricos de IgG e insuficiencia renal de grado variable, aunque en general no severa. Es prácticamente constante la presencia de anemia Coombs negativa. Otras manifestaciones renales son poliuria, glucosuria, aminoaciduria y proteinuria ligera, todas ellas expresión del daño tubular. También es posible encontrar microhematuria². Los niveles de complemento suelen ser normales y en al-

gunos casos se han detectado anticuerpos anti-DNA⁹ o antimúsculo liso¹¹.

Dentro del campo de las nefritis intersticiales de comienzo agudo en pacientes jóvenes, la asociación con uveítis no es frecuente, y así, en una revisión sobre diez casos en los que no se pudo comprobar ninguna relación etiológica y con un cuadro histológico renal y clínico absolutamente superponible al descrito por nosotros, sólo un caso presentó uveítis¹⁷. No se han comunicado hasta la fecha casos con un seguimiento prolongado, por lo que es difícil predecir el pronóstico a largo plazo. La evolución de la afectación renal parece ser buena en todos los casos descritos en niños, bien de forma espontánea o tras tratamiento con corticoides^{1,4,12,13}. En adultos se han observado casos de persistencia de la insuficiencia renal^{7,14}.

Bibliografía

1. Dobrin RS, Vernier RL y Fish AJ: Acute eosinophilic interstitial nephritis and renal failure with bone marrow lymph node granulomas and anterior uveitis: A new syndrome. *Am J Med*, 39:325-333, 1975.
2. Catalano C, Harris PE, Enia G, Postorino M, Martorano C y Maggione Q: Acute interstitial nephritis associated with uveitis and primary hypoparathyroidism. *Am J Kidney Dis*, 14:317-318, 1989.
3. Rodríguez Jomet A, Esquius M y Badal JM: Nefritis tubulointersticial aguda y uveitis (síndrome TINU) con nefritis y hepatitis granulomatosas. *Med Clin (Barc)*, 89:554-557, 1987.
4. Vanhaesebrouck P, Carton D, De Bel C, Praet M y Proesmans W: Acute tubulo-interstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU syndrome). *Nephron*, 40:418-422, 1985.
5. Gafter U, Ben-Basar M, Zevin D, Komlos L, Savir H y Levi J: Anterior uveitis, a presenting symptom in acute interstitial nephritis. *Nephron*, 42:249-251, 1986.
6. Colvin RB y Fang LST: Interstitial nephritis with uveitis. En Tisher CC y Brenner MM (eds.). *Renal Pathology*. JB Lippincott Co. Philadelphia, pp. 762-764, 1989.
7. Iida H, Terada Y, Nishino A, Takata M, Mizumura Y, Sugimoto T y Kubota S: Acute interstitial nephritis with bone marrow granulomas and uveitis. *Nephron*, 40:108-110, 1985.
8. Fujikawa LS: Advances in immunology and uveitis. *Ophthalmology*, 96:1115-1120, 1989.
9. Kikkawa Y, Sakurai M, Mano T, Hirabayashi K y Kitagawa: Interstitial nephritis with concomitant uveitis. *Contr Nephrol*, vol. 4, pp. 1-11. Karger, Basilea, 1977.
10. Boucher A, Droz D, Adafer E y Noël LH: Characterization of mononuclear cell subsets in renal cellular interstitial infiltrates. *Kidney Int*, 29:1043-1049, 1986.
11. Levy M, Guesry P, Loirat C, Dommergues JP, Nivet H y Habbib R: Immunologically mediated tubulo-interstitial nephritis in children. *Contrib Nephrol*, 16:132-140, 1979.
12. Van Acker KJ, Buysens N, Neetens A, Lequesne M y Desmet N: Acute tubulo-interstitial nephritis with uveitis. *Acta Paediatr Belg*, 33:171-177, 1980.
13. Burghard R, Brandis M, Hoyer PF, Ehrich JH, Galaske RG y Brodehl J: Acute interstitial nephritis in childhood. *Eur J Pediatr*, 142:103-110, 1984.
14. Burnier M, Jaeger P, Campiche M y Wauters JP: Idiopathic acute interstitial nephritis and uveitis in the adult. Report of 1 case and review of the literature. *Am J Nephrol*, 6:312-315, 1986.
15. Steinman TI y Silva P: Acute interstitial nephritis and iritis. Renal-ocular syndrome. *Am J Med*, 77:189-191, 1984.
16. Salu P, Štempels N, Vanden Houste K y Verbeelen D: Acute tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in the elderly. *Br J Ophthalmol*, 74:53-55, 1990.
17. Koskimies O y Holmberg C: Interstitial nephritis of acute onset. *Arch Dis Child*, 60:752-755, 1985.