

CASOS CLINICOS

Nefritis tubulointersticial aguda y uveitis

C. M. Gil, F. Rivera, E. Merino, L. A. Jiménez, M. Trigueros* y J. Olivares.

Servicio de Nefrología y *Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Alicante. Departamento de Medicina Clínica, Facultad de Medicina. Universidad Miguel Hernández.

RESUMEN

La nefritis tubulointersticial aguda asociada a uveitis es una entidad clínica infrecuente. Su etiología es desconocida pero en su patogenia se han implicado mecanismos inmunológicos celulares. Presentamos el caso de una paciente de 13 años de edad que debutó con un síndrome constitucional asociado a deterioro agudo de función renal (creatinina sérica 2,2 mg/dl), desarrollando posteriormente una uveitis anterior. El estudio anatomopatológico mostró una nefritis tubulointersticial aguda con infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario T. La inmunofluorescencia fue negativa. Se administró tratamiento con esteroides obteniéndose una clara mejoría clínica y analítica. Queremos resaltar la importancia del diagnóstico en esta enfermedad, el papel de la biopsia renal y la eficacia del tratamiento esteroideo en etapas precoces.

Palabras clave: **Nefritis intersticial aguda. Uveitis.**

TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS ASSOCIATED WITH UVEITIS

SUMMARY

Acute tubulointerstitial nephritis associated with uveitis is an infrequent entity. The etiology is unknown but in its pathogenesis, cellular immunological mechanisms have been implicated. We describe of a thirteen-year-old girl who presented with a constitutional syndrome and acute renal failure (serum creatinine 2.2 mg/dl) with a later development of an anterior uveitis. The pathology showed an acute tubulointerstitial nephritis with a predominant T lymphocytic infiltrate. The immunofluorescence was negative. The patient was treated biochemically with corticosteroids which produced dramatic clinical and biochemical improvement. We emphasize the importance of diagnosing this syndrome, the role of kidney biopsy, and the successful steroid treatment.

Key words: **Tubulointerstitial nephritis. Uveitis.**

Recibido: 7-XI-97
En versión definitiva: 4-III-98
Aceptado: 9-III-98

Correspondencia: Dr. Francisco Rivera
Facultad de Medicina
Campus de San Juan
Departamento de Medicina
Ctra. Alicante-Valencia, Km. 87
03550 San Juan (Alicante)

INTRODUCCION

La nefritis tubulointersticial aguda es una entidad que afecta predominantemente a los túbulos y al intersticio produciendo un deterioro rápido de la función renal. Existen múltiples causas que la ocasionan, entre ellas la exposición a fármacos, los procesos infecciosos y las enfermedades autoinmunes. Asimismo, la uveítis puede aparecer en el contexto de infecciones o de cuadros sistémicos tales como los síndromes de Sjogren, Reiter y la sarcoidosis. Sin embargo, la asociación de la nefritis tubulointersticial aguda con uveítis (síndrome TINU) es infrecuente dando lugar a una entidad clínica descrita por primera vez por Dobrin en 1975¹. Esta entidad es más común en adolescentes. Se caracteriza por la aparición de un cuadro sistémico de fiebre, astenia, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal y cefalea que precede al desarrollo de insuficiencia renal aguda asociada a uveítis, generalmente anterior y bilateral². Desde su descripción en 1975 hasta la actualidad se han publicado alrededor de 50 casos, habiéndose descrito recientemente la asociación a sordera neurosensorial³.

La lesión renal típica es un infiltrado tubulointersticial linfoplasmocitario con afectación predominante tubular proximal y preservación de glomérulos y vasos⁴. Además, puede asociarse a granulomas en médula ósea, ganglios linfáticos, riñón o hígado^{1,3,5}. Aunque la etiopatogenia de este síndrome es desconocida parece atribuírsele un origen inmunológico con participación de células T⁶⁻⁸. El pronóstico de la enfermedad es habitualmente favorable con tratamiento esteroideo, aunque se han descrito casos de progresión a insuficiencia renal crónica⁹.

Presentamos el caso de una adolescente que desarrolla un síndrome TINU clínica y anatomopatológicamente característico con excelente respuesta al tratamiento esteroideo.

CASO CLINICO

Paciente de 13 años, sin antecedentes de interés que consulta por febrícula de un mes de evolución asociada a astenia, anorexia y pérdida de 10 Kg de peso. En la anamnesis no refiere drogodependencias o consumo habitual de fármacos, focalidad infecciosa, clínica articular, fotosensibilidad, rash cutáneo u otras manifestaciones sistémicas. En la exploración física cabe destacar una tensión arterial de 100/60 mmHg, temperatura de 37 °C, auscultación cardiopulmonar normal, abdomen blando y depresible sin visceromegalias y ausencia de edemas en extremidades inferiores. Tampoco se objetiva la presencia de

adenopatías palpables ni lesiones cutáneas visibles. Los datos de laboratorio muestran VSG 89 mm/h, hemoglobina 11 g/dl, hematocrito 30%, plaquetas y fórmula leucocitaria normales; creatinina sérica 2,2 mg/dl, urea 63 mg/dl; proteínas totales 6,8 g/dl, albúmina 3,4 g/dl. Los electrolitos séricos y enzimas hepáticas no están alteradas. El estudio inmunoelectroforético muestra IgA 329 mg/dl, IgM 250 mg/dl e IgE 1.820 mg/dl. Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos con título 1/40, los anticuerpos anti-DNA, anti-SM, anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) y factor reumatoide son negativos. La PCR es 3,64. El análisis de orina muestra pH 6.5, proteinuria de 0,9 gr/24 horas, glucosuria y aminoaciduria negativas, oxaluria 30 mg/dl. En el sedimento urinario se detectan 2-4 leucocitos, 3-4 hematíes y 3 cilindros granulosos por campo de gran aumento. Los cultivos de orina para gérmenes habituales y microbacterias son estériles. La serología para los virus de la hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, virus de Epstein Barr, herpes simple, varicella-zoster y toxoplasma también son negativos. Las radiografías de tórax y simple de abdomen no aportan datos relevantes. La ecografía abdominal revela riñones normales, con pequeña imagen de litiasis izquierda.

Durante el período de estudio la paciente desarrolla cuadro de lagrimeo, dolor, fotofobia y enrojecimiento del ojo derecho, diagnosticándose una uveítis anterior derecha. La biopsia renal percutánea revela un infiltrado inflamatorio intersticial de linfocitos y células plasmáticas (figuras 1 y 2). El estudio inmunohistoquímico demuestra que la mayoría de

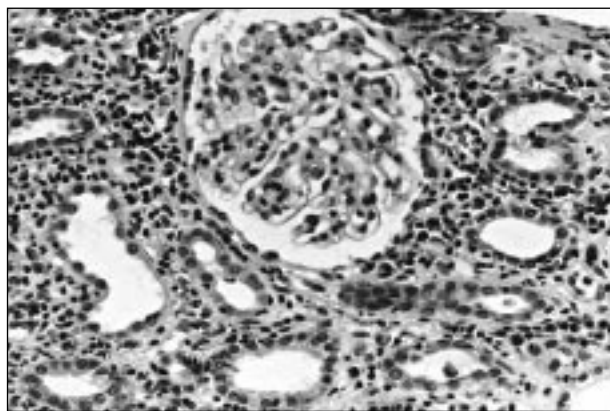


Fig. 1.—Nefritis tubulointersticial. Infiltrado inflamatorio intersticial y atrofia del epitelio tubular. El infiltrado se encuentra formado en su mayor parte por linfocitos, algunas células plasmáticas y polinucleares. El glomérulo, visible en la microfotografía, no está afectado. H.E. 20x.

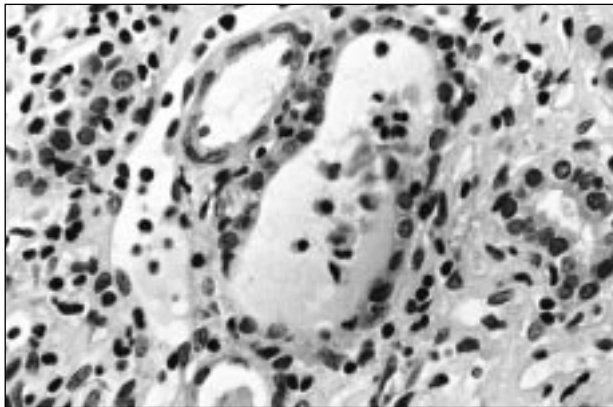


Fig. 2.—Túbulos revestidos por epitelio atrófico mostrando en sus luces células epiteliales descamadas inflamatorias. H.E. 40x.

los linfocitos expresan marcadores de la serie T (CD43, CD45) (figura 3). La inmunofluorescencia es negativa. Tanto los glomérulos como los vasos se hallan intactos. Tampoco se encuentran granulomas. El diagnóstico histológico es de nefritis tubulointersticial aguda. Tras los hallazgos de la biopsia se establece el diagnóstico de síndrome TINU, iniciándose tratamiento con prednisona 1 mg/Kg/24 horas durante un mes con pauta descendente posterior, objetivándose normalización de las cifras de creatinina sérica (0,8 mg/dl), negativización de proteinuria y de las alteraciones del sedimento, así como remisión de la sintomatología en dos semanas. A los 20 meses de seguimiento la paciente permanece asintomática, con función renal y tensión arterial normales.

DISCUSION

El síndrome TINU es una entidad clínica cuyo diagnóstico se establece en base a la presencia de nefritis tubulointersticial aguda de origen idiopático asociada a uveítis tras la exclusión de procesos infecciosos, inflamatorios crónicos o mediados por fármacos^{3,10}.

Tanto la nefritis como la uveítis pueden aparecer en el contexto de distintas enfermedades sistémicas. Nuestra paciente presenta un síndrome febril con deterioro de función renal, uveítis anterior y un cuadro constitucional previo a un mes de evolución. Mediante la anamnesis descartamos la exposición a fármacos, entre ellos los antiinflamatorios no esteroideos o los antibióticos betalactámicos, al negar la paciente el consumo habitual u ocasional de alguno de ellos. Los distintos estudios bacteriológicos realizados resultan negativos, siendo muy improba-

ble el origen infeccioso. Tampoco la anamnesis, la exploración o los datos de laboratorio apoyan la presencia de una enfermedad inflamatoria crónica, por lo que en principio no encontramos causa alguna a la cual atribuir la clínica que presenta la paciente. El estudio anatomopatológico obtenido de la biopsia renal practicada muestra una nefritis tubulointersticial con infiltrado de células mononucleadas. Este hallazgo junto al cuadro de uveítis son muy característicos del síndrome TINU. Aunque la etiopatogenia de esta entidad es desconocida, todos los datos apuntan a un trastorno de la inmunidad celular. En estudios recientes parece demostrarse que los componentes mayoritarios del infiltrado intersticial son células T activadas⁶. Frente a este fenómeno de hiperreactividad celular local parece existir una depresión funcional de los linfocitos colaboradores TH₂ periféricos que explica el descenso en la síntesis de linfocinas y la hipergammaglobulinemia policlonal⁷. Recientemente se ha descrito la implicación de ciertos virus en la aparición de esta enfermedad¹¹. Basándonos en que los mecanismos etiopatogénicos parecen ser de naturaleza inmune es lógico esperar una respuesta favorable al tratamiento esteroideo, con prednisona 1 mg/Kg de peso, aunque se han descrito resultados satisfactorios con dosis inferiores¹², e incluso en algún caso remisión espontánea sin tratamiento¹³. Aunque hasta ahora existe poca experiencia con otras terapias inmunosupresoras, recientemente se ha publicado un caso de síndrome TINU con uveítis del segmento posterior rebelde a esteroides y buena respuesta a ciclosporina A⁹. No obstante, la evolución de la uveítis parece ser independiente de la nefropatía¹⁴. En nuestro caso la paciente experimentó una clara mejoría clínica y analítica tras el inicio del tratamiento que se ha mantenido hasta la actualidad.

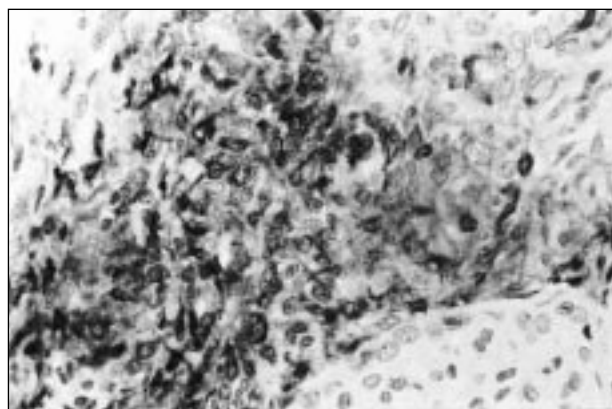


Fig. 3.—Linfocitos en intersticio que expresan marcadores T (antiCD45 RO-VCHL1. Estreptoavidina-Biotina P.A.P. 40x.

En conclusión cabe destacar la importancia de la sospecha clínica de esta entidad, que para su confirmación diagnóstica precisa de una biopsia renal. Por otro lado, es necesario un diagnóstico precoz pues el tratamiento con esteroides en estadios iniciales puede evitar el desarrollo de fibrosis intersticial y la evolución hacia la insuficiencia renal crónica.

En resumen, el síndrome TINU es una entidad poco frecuente cuya detección permite la instauración del tratamiento adecuado y una excelente evolución.

BIBLIOGRAFIA

1. Dobrin RS, Vernier RL, Fish AL: Acute eosinophilic interstitial nephritis and renal failure with bone marrow-lymph node granulomas and anterior uveitis. An new syndrome. *Am J Med* 59: 325-333, 1975.
2. Larrañaga JR, Lopes Guerra N, Izquierdo R, Pérez AJP: Syndrome of tubulointerstitial nephritis and uveitis: is it worth considering it a proper entity? *Nephron* 64: 653-654, 1993.
3. Navarro JF, Gallego E, Gil J, Perera A, García J: Idiopathic acute interstitial nephritis and uveitis associated with deafness. *Nephrol Dial Transplant* 12: 781-784, 1997.
4. Tovar JL, Fantova MJ, Villalonga P, Torres F, Rouras A, Vidal MT: Nefritis intersticial aguda asociada a uveitis. *Nefrología* 12: 517-519, 1992.
5. Rodríguez Jornet A, Esquius M, Badal JM: Nefritis tubulointersticial aguda y uveitis (síndrome TINU) con nefritis y hepatitis granulomatosas. *Med Clin* 89: 554-557, 1987.
6. Rodríguez-Pérez JC, Cruz-Alamo M, Pérez-Aciego P: Clinical and immune aspects of idiopathic acute tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Am J Nephrol* 15: 386-391, 1995.
7. Gafter U, Kalechman Y, Zevin D, Korzets A, Livni E, Klein T y cols.: Tubulointerstitial nephritis and uveitis: association with suppressed cellular immunity. *Nephrol Dial Transplant* 8: 821-826, 1993.
8. Simon AH, Alves-Filho G, Ribeiro-Alves MA: Acute tubulointerstitial nephritis and uveitis with antineutrophil cytoplasmic antibody. *Am J of Kidney Dis* 28: 124-127, 1996.
9. Sánchez J, González Y, Castillo MJ, Roche JC: Uveitis posterior asociada a nefritis tubulointersticial aguda con respuesta favorable a ciclosporina. Implicaciones patogénicas. *Med Clin* 104: 44, 1995.
10. Lamas JM, Arrojo F, Saavedra JA, Fernández-Daza J, Valdés F, Suárez Peñaranda JM, Vázquez Martul E: Síndrome nefritis tubulointersticial aguda idiopática asociada a uveitis. *Nefrología* 12: 162-165, 1992.
11. Ljutić D, Glavina M: Tubulointerstitial nephritis with uveitis syndrome following varicella-zoster reactivation. *Nephron* 71: 485-485, 1995.
12. Ruiz LM, Muñoz R, Aurrekoetxea B, Lampreabe I: Asociación entre uveitis y nefropatía tubulointersticial aguda. Un nuevo caso. *Nefrología* 13: 175, 1993.
13. Morey A, Alarcón A, Cascó JM, Bestard X: Remisión espontánea de un síndrome de encefalopatía tubulointersticial aguda asociado a uveitis. *Nefrología* 14: 120, 1995.
14. Camacho JA, Casas J, Subirana MA, Serra A: Nefritis tubulointersticial con uveitis en la infancia. Un nuevo caso. *Nefrología* 14: 720-721, 1994.