

Syndrom TINU – tubulointersticiální nefritida s uveitidou

MUDr. Tomáš Parváz Mirchi; MUDr. Vladimíra Bednářová, CSc.; MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

KLÍČOVÁ SLOVA: eozinofilie – TIN – TINU – uveitis

Kazuistika

Osmnáctiletý muž byl plánovaně přijat na naši kliniku k došetření renální insuficience. Rodinná anamnéza nemocného byla bez zátěže a sám mladý pacient dosud vážně interně nestonal. Rok před přijetím se krátce potýkal s pravostrannou maxilární sinusitidou, asi měsíc před přijetím prodělal streptokokovou faryngitidu potvrzenou kultivačně a přeléčenou 14denní kúrou penicilinu. Proto se v diferenciální diagnostice jeho renální insuficience v první řadě nabízela ANCA-asociovaná či poststreptokoková glomerulonefritida. Pacient měl prokazatelně ještě před dvěma měsíci normální renální parametry, nyní byl odeslán s koncentrací kreatininu v séru 160 $\mu\text{mol/l}$.

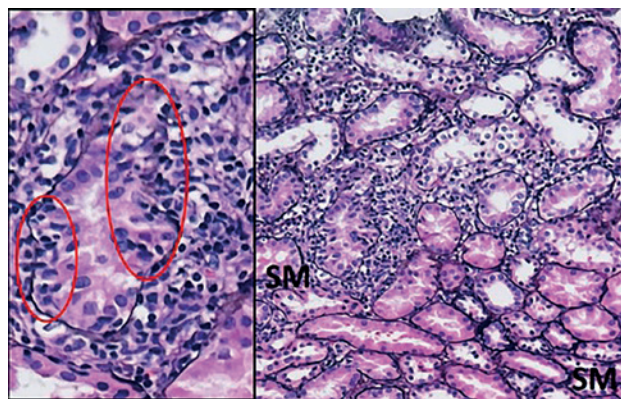
Od fyziologického nálezu se ve fyzikálním vyšetření odchyloval pouze otokem víček levého oka a oboustranným překrvením spojivek. Problémy se zrakem měl posledních 14 dní, kdy náhle zarudlo levé oko. V posledních dnech se přidala i jeho bolestivost a zhoršení vizu do blízka. Ve spádu byl vyšetřen se závěrem levostranné přední uveitidy a byly nasazeny oční kapky s dexamethasonem. Oftalmologické vyšetření u nás prokázalo i přes mírnou subjektivní úlevu progresi stavu do oboustranné skleritidy a oboustranné přední uveitidy s výraznějším postižením levého oka, proto byla eskalována lokální kortikoterapie.

Vstupní laboratorní vyšetření potvrdilo známou renální insuficienci s koncentrací kreatininu v séru 170 $\mu\text{mol/l}$ a urey 4,8 mmol/l. Mineralogram i krevní obraz byly bez pozoruhodností, zánětlivé parametry nízké. Kultivace moči byla negativní, v močovém nálezu pouze malá proteinurie kolem 0,2 g/l, bez erytrocyturie. Základní imunologický screening a cílené odběry zaměřené na uvažovanou ANCA-asociovanou či poststreptokokovou glomerulonefritidu byly zde i ve spádu v normě či negativní (revmatoidní faktor, protilátky ANCA, imunoglobuliny, komplement, antistreptolysinový titr [ASLO], lupusový panel). Ultrazvukové vyšetření břicha a ledvin s normálním obrazem

nitrobřišních orgánů, ledviny byly normální velikosti, bez prosaku či známek městnání.

Vzhledem k nepřínosným výsledkům neinvazivních vyšetření bylo přistoupeno k renální biopsii, která zastihla devět glomerulů normální či hraniční velikosti. Nebyly přítomny srpky, nekrózy či sklerotizace. V intersticiu byl edém, zánětlivá celulizace, byla přítomna tubulitida, místy i výrazná. Imunofluorescence vyšla pozitivní na IgA depozita paramezangiálně i podél glomerulární bazální membrány, jednalo se ovšem o menší množství depozit než u klasické IgA nefropatie – patologie vyhodnoceno jako stav po proběhlé infekci a nález celkově uzavřen jako tubulointersticiální nefritida (obr. 1).

Na základě kombinace nálezu v renální biopsii a uveitidy byla vyslovena diagnóza tubulointersticiální nefritida s uveitidou, tedy syndrom TINU, a k lokální kortikoterapii dexamethasonem byla přidána i celková, nejprve 3 pulsy methylprednisolonu a následně léčba perorálním pred-



OBR. 1 Histopatologický nálezní obraz TIN, detail tubulointersticiální nefritidy, tubulitida. Obrázek zapůjčen se svolením patologa MUDr. Marka Kollára.

nisonem s postupným snížením dávky. Již po úvodních pulzech přípravku Solu-Medrol došlo k markantnímu ústupu edému duhovky i víček, a především k subjektivnímu zlepšení díky ústupu bolesti a zlepšení vizu.

Během roční dispenzarizace v naší ambulanci došlo k jednomu relapsu, a to během detrakce perorálních kortikoidů. Relaps se projevil izolovaně jako přední uveitida pravého oka bez vlivu na renální funkce a bez močového nálezu čtyři měsíce od stanovení diagnózy na dávce 10 mg prednisonu denně. Přechodným navýšením dávky prednisonu se podařilo dostat onemocnění znovu pod kontrolu a nyní – po 12 měsících od hospitalizace a po dvou měsících od vysazení kortikoterapie – je pacient stále v remisi v dobrém klinickém stavu, s negativním močovým

nálezem a koncentrací kreatininu v séru stabilně kolem 110 $\mu\text{mol/l}$.

Z pohledu pacienta: Během roku se syndromem TINU měla největší vliv na kvalitu pacientova života ne samotná nemoc, ale kortikoterapie. Renální insuficience byla z jeho pohledu jen laboratorním nálezem, samotná uveitida byla spíše obtěžující, než že by drasticky zasáhla do pacientova každodenního života.

Jako náruživý sportovec se těžce srovnával s výrazným nárůstem hmotnosti (25 kg) a změnou životního stylu, kdy musel přestat docházet do posilovny. Nyní se ale cítí výborně, je úplně bez subjektivních potíží, postupně začíná být opět aktivnější a má pozitivní výhled do budoucnosti.

KOMENTÁŘ

Syndrom TINU (tubulointersticiální nefritida s uveitidou) byl poprvé popsán v roce 1975. Jde o vzácné onemocnění, které je definováno jako současně postižení ledvin tubulointersticiální nefritidou (TIN) a postižení oka bilaterální uveitidou. Prevalence se uvádí 0,2–0,6 %. Prevalence uveitidy u dětí s TIN je vyšší než u dospělé populace. Studie z Japonska uvádí syndrom TINU jako druhou nejčastější příčinu uveitidy u dětí. Syndrom TINU je příčinou 5 % TIN a asi 0,1–2 % uveitid.^{1–3} Diagnostika syndromu TINU je obtížná především proto, že postižení ledvin může být zpočátku asymptomatické. V 61 % případů probíhá uveitida buď dva měsíce před nefritidou, nebo po prodělané nefritidě, jen v 11 % mohou probíhat uveitida a nefritida současně. Výskyt je častější u žen v mladším věku.⁴ Etiologie je pravděpodobně multifaktoriální, nelze vyloučit genetickou predispozici, v literatuře je popsán častý výskyt u pacientů s genotypem HLA A2, A24, HLA DQA1, HLA DQB1, HLA DR B1 a celá řada dalších genotypů. Veliká variabilita v zastoupení rizikových genotypů může být dána rozdílnou etnicitou vyšetřovaných pacientů.^{2,3} Syndrom TINU se může vyskytovat opakovaně v rodině, ale nemusejí být u všech nemocných vyjádřeny obě složky syndromu. Syndrom TINU je často spojován s předchozí antibiotickou léčbou a s užitím nesteroidních antiflogistik.⁴ Syndrom TINU je autoimunitní onemocnění, jehož etiopatogeneze není přesně známa. U některých pacientů byla popsána přítomnost cirkulujících protilátek proti tubulárním buňkám a proti řasnatému tělísku a buňkám duhovky. Ve studii z Pekingu byla popsána vyšší koncentrace protilátek proti modifikovanému C-reaktivnímu proteinu (CRP), který je přítomen v renálních a očních buňkách.⁴ U pacientů se syndromem TINU byly prokázány i další protilátky jako ANCA, antinukleární protilátky (ANAb) a antiGBM, ale jejich význam není jasný. Kromě humorální složky se v patogenезi onemocnění uplatňuje pravděpodobně i buněčná imunitní reakce. Dochází k infiltraci tkáně aktivovanými T lymfocyty a makrofágy a k přímému poškození tkáně zánětlivými cytokiny.^{3,5}

Rizikovým faktorem TINU může být i přítomnost jiného autoimunitního onemocnění, jako je vaskulitida, revmatoidní artritida. Sarkoidóza může mít společné symptomy s TINU

a diferenciální diagnostika obou onemocnění může být obtížná. Vyvolávajícím faktorem TIN a TINU bývají často infekční onemocnění virová, parazitární (toxoplazmóza, tuberkulóza, hantaviry, HIV, cytomegaloviry, viry Epstein–Barrové a herpetické infekce). Syndrom TINU může být i projevem hypersenzitivní reakce na léky. Zajímavé je, že některé léky mohou vyvolat jen uveitidu nebo TIN, jiné pak syndrom TINU.^{4–6}

Syndrom TINU se projevuje únavou, bolestmi kloubů, svalů, bolestí v bedrech, hmotnostním úbytkem, nechutenstvím. Může být přítomna hypertenze. Často navazuje na infekci horních cest dýchacích. Pacienti mají bolesti hlavy, světloplachost, zarudnutí spojivek, otoky víček a mohou mít i poruchu zraku. Postižení oka typickou uveitidou je bilaterální, bývá přítomna přední uveitida, v některých případech může být přítomna střední a zadní uveitida nebo kombinace. Kromě uvey mohou být postiženy i další oční segmenty. Popisována je neuroretinitida, skleritida a další. Postižení očí může přejít do chronicity. Onemocnění obvykle začíná uveitidou, která se po залечení lokálním kortikoidem a mydriatikem zmírní, následně po měsíci dojde k celkovému zhoršení stavu, relapsu uveitidy a k celkovým projevům onemocnění. Onemocnění ledvin je často asymptomatické, ale může se projevit i akutním zhoršením renální funkce. Tubulární postižení se může manifestovat Fanconioho syndromem, nefrogenním diabetes insipidus nebo tubulární acidózou. Laboratorní vyšetření dokládá zvýšené parametry zánětu (CRP a sedimentace), může dojít k elevaci hodnot urey a kreatininu, může být přítomna anémie a častá je eozinofilie. V moči je zjištěna leukocyturie, hematurie, tubulární proteinurie, zvyšuje se koncentrace β_2 -mikroglobulinu v moči. Zvýšená hodnota β_2 -mikroglobulinu v moči může být první známkou poškození tubulární funkce. Při normální funkci tubulů není tato bílkovina přítomna v moči vůbec. V renální biopsii jsou známky postižení tubulů a intersticia. Objevuje se zvýšená zánětlivá infiltrace intersticia, tubulitida, edém a fibrotizace, glomeruly nejsou poškozeny.⁷

Kromě ledvin může dojít k postižení i jiných orgánů, popsané je postižení štítné žlázy, postižení plic lymfocytární alveolitidou. Postižení sluchu při syndromu TINU je často ireverzibilní i přes kortikoterapii.⁸

Terapeuticky se podávají kortikoidy v dávce 1 mg/kg tělesné hmotnosti, někdy v kombinaci s další imunosupresí. Uveitida se léčí lokálními kortikoidy. Při neustupující uveitidě lze přidat další imunosupresiva jako cyklofosfamid, azathioprin, mykofenolát mofetil, metotrexát. U rezistentních forem TINU lze použít i biologickou léčbu, např. anti-TNF přípravek adalimumab. Onemocnění je vyléčitelné, někdy je nutné ponechat imunosupresivní medikaci déle než rok. Často se objevuje relaps onemocnění po ukončení terapie.^{5,8}

Pacient v naší kazuistice měl typické oční a renální postižení s histologickým nálezem svědčícím pro tubulointerstiální nefritidu. Onemocnění předcházela infekce horních cest dýchacích. Uveitida byla zprvu jednostranná a následně došlo k postižení oboustrannému. TIN se objevila s odstupem po uveitidě. Pacient v naší kazuistice byl léčen antibiotiky, což mohlo představovat jeden z rizikových faktorů rozvoje TINU. Po zahájení kortikoterapie se zlepšil oční nález a došlo k normalizaci renálního nálezu. Ve shodě s literárními údaji došlo k relapsu uveitidy po snížení kortikoterapie. Právě časté oční relapsy vyžadují kombinovanou imunosupresivní medikaci. Pacient je nyní dva měsíce bez kortikoterapie a zatím trvá remise onemocnění.

Závěr: Syndrom TINU je definován jako přítomnost TIN a typické uveitidy, jedná se o vzácné autoimunitní onemocnění, na které je třeba myslet v rámci diferenciální diagnostiky TIN. Stanovení diagnózy onemocnění může být obtížné v těch případech, kdy uveitida předchází TIN nebo se objevuje až několik měsíců po jejím prodělání. Lokální léčba uveitidy nevede k vyléčení a je třeba podávat kortikoidy systémově nebo v kombinaci s další imunosupresivní léčbou.

Diagnostická kritéria TINU⁶:

! Diagnostika TINU je jistá:

- ! TIN (kompletní klinická a histopatologická kritéria) a typická uveitida

Diagnóza je pravděpodobná:

- ! Nekompletní kritéria TIN + typická uveitida
- ! Kompletní klinická a histopatologická kritéria TIN + atypická uveitida

Diagnóza TINU je možná:

- ! Nekompletní kritéria TIN + atypická uveitida

Diagnostická kritéria TIN:

histopatologické kritérium (TIN) + kompletní klinická kritéria – musejí být splněny tři příznaky

Kompletní klinická kritéria:

1. snížená renální funkce
2. abnormální močový nález
3. příznaky systémové a laboratorní: horečka, bolesti svalů, kloubů, CRP, sedimentace, eozinofilie

Diagnostika uveitidy:

Typická uveitida

1. Bilaterální přední nebo střední nebo zadní uveitida
2. Příznaky uveitidy dva měsíce před nebo 12 měsíců po TIN

Netypická uveitida – představuje ji unilaterální přední nebo střední či zadní uveitida.

LITERATURA

1. Lopes BO, Brízido MS, Costa AC, et al. Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome: Case Series and Literature Review. *Case Rep Ophthalmol Med* 2021 Jun 2;2021:1812271. doi: 10.1155/2021/1812271.
2. Perasaari J, Saarela V, Nikkila J, et al. HLA associations with tubulointerstitial nephritis with and without uveitis in Finnish paediatric population a nation-wide study. *Tissue Antigens* 2013;91:435–441.
3. Koda C, Kotake S, Ichici A, et al. Clinical feature in tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Am J Ophthalmol*: 205;140:637–641.
4. Tan Y, Yu F, Qu Z, et al. Modified C-Reactive protein might be target auto-antigen of TINU syndrome. *Clin J Am Nephrol* 2011;6:93–100.
5. Clive DM, Vanguri VK. The Syndrome of Tubulointerstitial Nephritis With Uveitis (TINU). *Am J Kidney Dis* 2018;72:118–128.
6. Mendeville JTH, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001;46:195–208.
7. Jones NP. The Manchester uveitis clinic: the first 3000 patients – epidemiology and casemix. *Ocul Immunol Inflamm* 2015;23:118–126.
8. Okafor LO, Hewins P, Murray PI, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: a systematic review of its epidemiology, demographics and risk factors. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:128.