



Caso clínico

Síndrome TINU como causa de fiebre de origen desconocido

Lizette Elena Leiva Suero,* Haydeé Aurora del Pozo Jerez,** Lourdes Suardiaz,*** Eva Barranco****

RESUMEN

El síndrome TINU (nefritis tubulointersticial aguda asociada con uveítis) se distingue por la aparición de un cuadro sistémico de fiebre, astenia, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal y cefalea que precede a la insuficiencia renal aguda asociada con uveítis, generalmente anterior y bilateral. Se comunica el caso de una paciente de 36 años de edad, cuyo diagnóstico del síndrome TINU se estableció por la nefritis tubulointersticial aguda idiopática confirmada anatopatológicamente con biopsia renal, asociada con uveítis anterior aguda diagnosticada por examen oftalmológico.

Palabras clave: síndrome TINU, nefritis tubulointersticial aguda, uveítis.

ABSTRACT

TINU syndrome (acute tubulo-interstitial nephritis associated to uveitis) is characterized by symptoms of fever, asthenia, anorexia, weight loss, abdominal pain and headache preceding acute renal failure associated to uveitis, generally anterior and bilateral. This paper reports the case of a 36-year-old female patient, whose diagnosis of TINU syndrome was established by idiopathic acute tubulo-interstitial nephritis confirmed anatomo-pathologically with renal biopsy, associated to acute anterior uveitis diagnosed by ophthalmological exam.

Key words: TINU syndrome, acute tubulo-interstitial nephritis, uveitis.

El síndrome TINU (nefritis tubulointersticial aguda asociada con uveítis) es poco frecuente. Su causa se desconoce, pero en su patogenia se han implicado mecanismos inmunológicos celulares. Lo describió por primera vez Dobrin en 1975.^{1,2} Es más común en adolescentes y la edad media de aparición es a los 15 años, predomina en el sexo femenino en

una proporción 3:1. Se caracteriza por la aparición de un cuadro sistémico de fiebre, astenia, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal y cefalea que precede a la insuficiencia renal aguda asociada con uveítis, generalmente anterior y bilateral.^{2,3} Desde su descripción en 1975 hasta la actualidad se han publicado alrededor de 133 casos. Recientemente se describió la asociación con sordera neurosensorial,⁴ disfunción tiroidea (hipertiroidismo),⁵ glucosuria⁶ y neumonitis intersticial linfocitaria.⁷

La lesión renal típica es un infiltrado tubulointersticial linfoplasmocitario con afectación predominante tubular proximal y preservación de glomérulos y vasos.⁸⁻¹²

Aunque la etiopatogenia de este síndrome se desconoce parece atribuirse un origen inmunológico, con participación de células T2.¹³⁻¹⁵ En estudios recientes se ha demostrado que los componentes mayoritarios del infiltrado intersticial son células T activadas. Frente a este fenómeno de hiperreactividad celular focal parece existir una depresión funcional de los linfocitos colaboradores TH2 periféricos, que explica el descenso de la síntesis de linfocinas y la hipergammaglobulinemia policlonal.¹³⁻¹⁵

El pronóstico de la enfermedad es habitualmente favorable con tratamiento con esteroides, aunque se han descrito casos de progresión a insuficiencia renal crónica y la uveítis tiende a recurrir o hacerse crónica.^{2,6,12}

* Doctora en Ciencias Médicas. Profesora titular de Medicina Interna. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Departamento de Asistencia Médica e Investigaciones Clínicas. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.

** Doctora en Ciencias Médicas. Profesora titular de Medicina Interna. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna.

*** Máster en Informática. Instructora de Medicina Interna. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna.

**** Profesora auxiliar de Nefrología. Especialista de II Grado en Nefrología. Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Servicio de Nefrología.

Correspondencia: Dra. Lizette Elena Leiva Suero. Calle 15 núm. 6414 altos e/ 64 y 66, Municipio Playa, Ciudad Habana, Cuba. Correo electrónico: lizetteleyva@infomed.sld.cu
Recibido: diciembre, 2008. Aceptado: marzo, 2009.

Este artículo debe citarse como: Leiva SLE, Pozo JHA, Suardiaz L, Barranco E. Síndrome TINU como causa de fiebre de origen desconocido. Med Int Mex 2009;25(4):313-6.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.nietoeditores.com.mx

Se comunica el caso de una paciente de 36 años en la que el síndrome TINU fue la causa de la fiebre de origen desconocido.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se comunica el caso de una paciente de 36 años de edad, con antecedentes de salud hasta once meses antes del ingreso, cuando comenzó a sentir dolor punzante en el hipocondrio izquierdo, que guardaba relación con la ingestión de alimentos, aparecía inmediatamente después que comía, no irradiaba, se intensificaba con la ingestión de alimentos, pero permanecía todo el día; se alivió al tercer día después de la ingestión de metoclopramida. Quince días después apareció, en tres ocasiones diarias, fiebre súbita, de 38°C precedida de escalofríos; se trataba con antipiréticos (dipirona). Además, refirió dolores en las masas musculares del miembro superior izquierdo, disminución del apetito y pérdida de 7 kg de peso corporal en un mes. Acudió al médico en otro hospital y le realizaron múltiples exámenes complementarios sin lograr precisar el diagnóstico, allí le detectaron anemia (Hb 10.5 g/L), creatinina en 140 mmol/L y eritrosedimentación en 125 mm/h. Por todo esto fue enviada a nuestro centro y se hospitalizó.

Examen físico al ingreso

Mucosas pálidas.

Temperatura de 38°C.

Peso de 75 kg y talla de 155 cm.

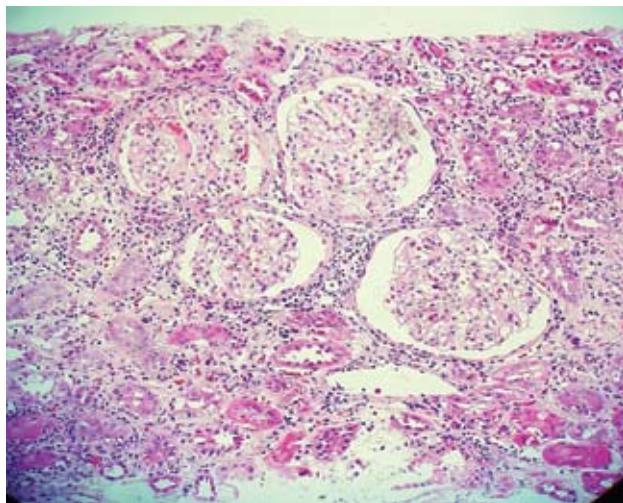


Figura 1. Lesión tubulointersticial severa.

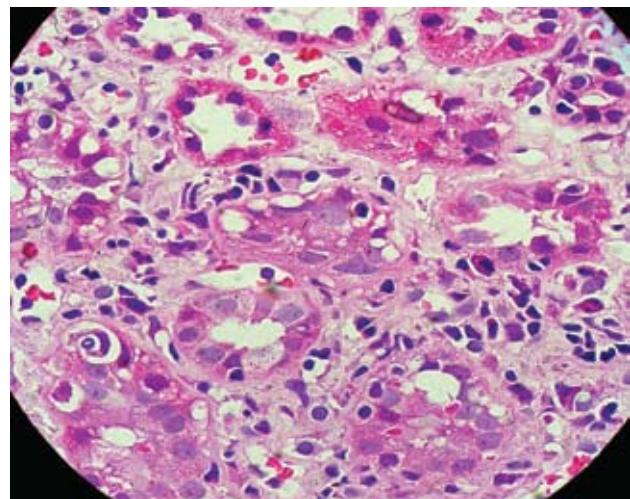


Figura 2. Infiltrado linfoplasmocítico intersticial y edema.

Abdomen: dolor a la palpación profunda en el hipocondrio izquierdo.

Sistema genitourinario: puntos pielorenoureterales posteriores izquierdos dolorosos.

Al cabo de diecisésis días de ingreso sin haberse precisado aún el diagnóstico etiológico, persistía la fiebre diaria con iguales características y comenzó a referir dolor punzante en el ojo izquierdo y visión borrosa.

Examen oftalmológico: ojo izquierdo con hiperemia cilioconjuntival con predominio ciliar. Córnea transparente. Sinequias posteriores H-7-5. Cámara formada. Miosis, respuesta pupilar a la luz un poco perezosa, no celularidad ni flare, precipitados retroqueráticos finos. Se diagnosticó uveítis anterior aguda.

Exámenes complementarios

Hemoglobina 10.5 g/L, leucocitos $9.2 \times 10^9 / L$, plaquetas $311 \times 10^9 / L$, eritrosedimentación 100 mm/h, TP c 14.5 p 14.6 seg, TPT kaolín c 33 p 42.9 seg, glucemia 4.9 mmol/L, creatinina 169 mmol/L, TGO 11 U/L, FAL 167 U/L, bilirrubina total 17 mmol/L, proteínas totales 82 g/L, albúmina 36.9 g/L, CK 126.5, amilasa 60 U/L, ionograma Na 144 mmol/L K 3.3 mmol/L, Ca 0.91 mmol/L, urea 4.8 mmol/L, ácido úrico 147.8 mmol/L, calcio en sangre 2.9 mmol/L, fosfatos 1.31 mmol/L, cituria leucocitos 30,000 hematías, 20,000 cilindros, 0 albúmina trazas, conteo de Addis de 2 horas, leucocitos 20,833 hematías 0 cilindros, 500 albúmina 0.47 mg, proteinuria de 24 horas 0.96 g/mL, filtrado glomerular 47.68 mL/min. Tres hemocultivos negativos. Tres urocultivos negativos. Exudado vaginal

negativo. ANA negativo. Factor reumatoide negativo. Anti ADN negativo. ANCA negativo. Antígeno de superficie VHB negativo. Anticuerpo anti HVC negativo. CMV IgG 53.9% Hu/mL. EBV IgG 130.9% Hu/mL. Serología de *Brucella* negativa. VDRL no reactivo. VIH negativo.

Radiografía de tórax sin alteraciones. Ultrasonido abdominal y ginecológico sin alteraciones, ultrasonido renal sin alteraciones. Esofagogastroduodenoscopia normal. Frotis duodenal negativo.

Biopsia renal: 23 glomérulos que no muestran alteraciones significativas, severa lesión tubulointersticial caracterizada por extenso y difuso infiltrado linfoplasmocítico intersticial con acumulación de eosinófilos y edema. Los túbulos muestran degeneración citoplasmática, necrosis celular aislada y tubulitis multifocal. Escasos cilindros proteináceos. No hubo alteraciones vasculares ni atrofia tubular. Diagnóstico: nefritis intersticial aguda severa. Immunofenotipo IF 06206, cilindro con cuatro glomérulos que muestran escasos y pequeños depósitos de C3 e IgM.

Diagnóstico

Síndrome TINU.

Tratamiento

Se administraron esteroides: prednisona 40 mg diarios con lo que se consiguió una clara mejoría clínica (desaparición de los síntomas) y mejoría analítica (normalización de las cifras de hemoglobina, descenso de las cifras de creatinina, reducción de los valores de eritrosedimentación hasta

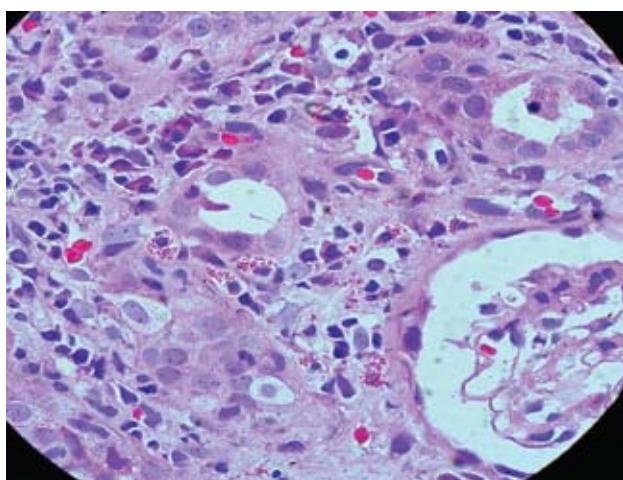


Figura 3. Los túbulos muestran degeneración citoplasmática, necrosis celular aislada y tubulitis multifocal. Depósitos de C3 e IgM.

casi su normalización), así como evolución favorable en el examen oftalmológico hacia la curación.

DISCUSIÓN

El diagnóstico del síndrome TINU se estableció por la nefritis tubulointersticial aguda idiopática confirmada anatomicamente con biopsia renal, asociada con uveítis anterior aguda diagnosticada por examen oftalmológico. En el cuadro clínico lo más significativo fue la fiebre de origen desconocido y la mayor parte de los síntomas clásicos descritos para el síndrome; el resultado de la biopsia renal confirmó la nefritis tubulointersticial aguda con infiltrado mayoritario de linfocitos.

El proceder diagnóstico seguido permitió descartar como agentes etiológicos los procesos infecciosos^{16,17} bacterianos y virales, los procesos inflamatorios crónicos y las enfermedades mediadas por mecanismos autoinmunitarios^{16,17} como el síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Reiter y sarcoidosis.

No se demostró exposición a fármacos,¹⁷ como: antiinflamatorios no esteroides, antibióticos, antivirales, diuréticos ni anticonvulsivos. La paciente tenía antecedentes de salud y no ingería ningún medicamento antes de la aparición de los síntomas.

También se descartó como diagnóstico la enfermedad contra la membrana basal del túbulo, por el resultado de la biopsia renal.

La respuesta al tratamiento con esteroides fue efectiva, aunque la etiopatogenia del síndrome TINU es incierta, parece ser que en su génesis existe un trastorno inmunológico,² con participación de linfocitos T, lo cual corresponde con los hallazgos de la biopsia renal.

El diagnóstico de este síndrome es excepcional; sin embargo, debe iniciarse con prontitud el tratamiento adecuado (de preferencia con esteroides) que garantice la evolución favorable en la mayoría de los casos y que debe considerarse al analizar las posibles causas de la fiebre de origen desconocido.

REFERENCIAS

- 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.

2. Gill CM, Rivera F, Merino E, Jiménez LA y col. Nefritis tubulo-intersticial aguda y uveítis. *Nefrología* 1998;28(4):326-9.
3. Larrañaga JR, Lopes Guerra N, Izquierdo R, Pérez AJP. Syndrome of tubulointerstitial nephritis and uveítis: is it worth considering it a proper entity? *Nephron* 1993;64:653-4.
4. Navarro JF, Gallego E, Gil J, Perera A, García J. Idiopathic acute interstitial nephritis and uveítis associated with deafness. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:781-4.
5. Ebihara I, Hirayama K, Usui J, Seki M, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveítis syndrome associated with hyperthyroidism. *Clin Exp Nephrol* 2006;10(3):216-21.
6. Goda C, Kotake S, Ichiiishi A, Namba K, et al. Clinical features in tubulointerstitial nephritis and uveítis (TINU) syndrome. *Am J Ophthalmol* 2005;140(4):637-41.
7. Hofmann N, Muller KM, Morath C, Waldherr R, et al. Lymphoid interstitial lung disease in a patient with acute tubulointerstitial nephritis and uveítis: a new facet of a rare syndrome? *Am J Kidney Dis* 2006;47(4):e55-9.
8. Tovar JL, Fantova MJ, Villalonga P, Torres F, et al. Nefritis intersticial aguda asociada a uveítis. *Nefrología* 1992;12:517-9.
9. Kadanoff R, Lipps B, Khanna A, Hou S. Tubulointerstitial Nephritis with Uveítis (TINU): A syndrome rheumatologists should recognize: A case report and review of the literature. *J Clin Rheumatol* 2004;10(1):25-27.
10. Mortajil F, Rezki H, Hachim K, Zahiri K, et al. Acute tubulointerstitial nephritis and anterior uveítis (TINU syndrome): a report of two cases. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006;17(3):386-9.
11. Svozilkova P, Rihova E, Kontur A, Plskova J, et al. TINU syndrome. *Cesk Slov Oftalmol* 2006;62(4):255-62.
12. Liakopoulos V, Ioannidis I, Zengos N, Karabatsas CH, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveítis (TINU) syndrome in a 52-year-old female: a case report and review of the literature. *Ren Fail* 2006;28(4):355-9.
13. Rodríguez-Pérez JC, Cruz-Alamo M, Pérez-Aciego P. Clinical and immune aspects of idiopathic acute tubulointerstitial nephritis and uveítis syndrome. *Am J Nephrol* 1995;15:386-91.
14. Gafter U, Kalechman Y, Zevin D, Korzets A, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveítis: association with suppressed cellular immunity. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:821-6.
15. Simon AH, Alves-Filho G, Ribeiro-Alves MA. Acute tubulointerstitial nephritis and uveítis with antineutrophil cytoplasmic antibody. *Am J Kidney* 1996;28:124-7.
16. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL y col. Trastornos tubulointersticiales del riñón. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. 16^a ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2005;pp:1876-81.
17. Kelly CJ, Neilson EG. Tubulointerstitial diseases. In: BM Brennerand Rector's The Kidney. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2004;pp:1483-512.