

Síndrome nefritis tubulointersticial aguda idiopática asociada a uveítis

J. M. Lamas *, F. Arrojo *, J. A. Saavedra *, J. Fernández Daza *, F. Valdés *, J. M. Suárez Peñaranda ** y E. Vázquez Martul **

* Servicio de Nefrología y ** Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Juan Canalejo. La Coruña.

RESUMEN

Dos pacientes de trece y sesenta años desarrollaron un cuadro de insuficiencia renal asociada a uveítis anterior, precedido semanas antes por un síndrome general. En la biopsia renal se objetivó la presencia de una nefritis tubulointersticial aguda con infiltrado linfocitario y de células plasmáticas. Con la exploración física, oftalmológica y pruebas complementarias realizadas no se pudo demostrar la presencia de una enfermedad infecciosa o sistémica de base inmunológica conocida, por lo que se encuadran en el síndrome de nefritis tubulointersticial aguda idiopática asociada a uveítis. Fueron tratadas con esteroides, con recuperación total de su uveítis e insuficiencia renal. En ambas pacientes se produjo recidiva de la uveítis, sin nuevo deterioro de la función renal, pero a los dieciocho y cuarenta y cinco meses del diagnóstico ambas se encuentran asintomáticas.

Palabras clave: **Nefritis tubulointersticial aguda. Uveítis.**

ACUTE IDIOPATHIC TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS AND UVEITIS SYNDROME

SUMMARY

Two patients, 13 and 60 years old, developed renal insufficiency and anterior uveitis after several weeks suffering from a general adaptation syndrome. Renal biopsy showed tubulointerstitial nephritis accompanied by cellular infiltrates of lymphocytes and plasmatic cells. No cause could be identified despite extensive clinical and laboratory investigations, so they were included in the tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome.

Both patients received steroids with complete recovery of their uveitis and renal function. Both had a relapse of uveitis without renal functional impairment.

Now, 18 and 45 months after diagnosis, they are asymptomatic.

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

Recibido: 17-VI-91.
En versión definitiva: 20-VIII-91.
Aceptado: 30-VIII-91.

Correspondencia: Dr. J. M. Lamas Barreiro.
Avda. del Pasaje, 6, 6.º B.
15006 La Coruña.

Introducción

Desde que en 1975 fue descrito un nuevo síndrome consistente en la asociación de nefritis tubulointersticial aguda (NTIA) idiopática y uveítis anterior¹, han aparecido algunos casos más en la literatura²⁻⁸. Recientemente hemos tenido ocasión de estudiar en nuestro servicio dos pacientes, una adolescente y una mujer adulta, afectas por este síndrome, y nos parece de interés su comunicación y la revisión del tema por tratarse de una entidad poco frecuente, todavía no bien conocida y que por ello podría no ser adecuadamente diagnosticada en algunas ocasiones.

Casos clínicos

Caso 1

Paciente de trece años de edad del sexo femenino sin antecedentes de interés, que mes y medio antes del ingreso en el hospital comenzó con fotofobia, lagrimeo, enrojecimiento conjuntival y visión borrosa, inicialmente en ojo izquierdo y posteriormente bilateral. Vista por un oftalmólogo fue diagnosticada de iridociclitis bilateral, mejorando el cuadro tras tratamiento tópico con atropina y esteroides. Presentaba una Hb de 10,7 g/dl y una insuficiencia renal con una creatinina plasmática de 2,6 mg/dl, por lo que fue remitida a nuestro servicio para estudio.

Refería una historia de unos tres-cuatro meses de astenia, anorexia y adelgazamiento de unos 6 kg de peso. El resto de la anamnesis por aparatos fue negativa, a excepción de la presencia de artralgias ocasionales en rodillas, sin signos inflamatorios.

La exploración física fue normal, salvo el examen oftalmológico, que objetivó una iridociclitis bilateral más acentuada en ojo izquierdo. Su TA era de 120/70.

Exploraciones complementarias: Rx de tórax, abdomen, sacroilíacas, ecografía abdominal y renal normales. Hb, 10,7 g/dl; Hto, 32 %; leucocitos, fórmula, plaquetas y estudio de coagulación normales. VSG, 81 mm a la 1.ª hora. Cr, 2,6; urea, 62; A. úrico, 2,2 (mg/dl). Glucosa, Ca, P, Na, K, Cl, CO₂t, bilirrubina, LDH y transaminasas normales. FA, 150 U/l. Gammaglobulinas, 2,27 g/l con resto de proteinograma normal. C3, C4, ANAs e ICC normales o negativos. IgG, 1.960; IgA, 444; IgM, 151 (mg/dl). Linfocitos T, 73 %; linfocitos B, 10 %; T-helper, 49 %; T-supresores, 27 %; T-H/T-S, 1,6; anticuerpos anti-CMV, herpes simple, mononucleosis, toxoplasma y leptospira negativos. Mantoux, VDRL, FTA, ASLO y Ag VHBs negativos. En orina: Na, 38; K, 58; Cl, 77 NH₄, 15,4; AT, 12; (mEq/l); pH, 5,9; RTP, 73 % A. úrico, 14,4 mg/dl; proteinuria, 0,6 g/24 h; glucosuria, 1,2 g/24 h. Diuresis, 2.300 cc/24 h. Sedimento normal.

Biopsia renal: Nefritis intersticial con edema intersticial, discreta fibrosis y marcado componente inflamatorio, constituido por linfocitos y células plasmáticas. Túbulos destruidos y atroficos con reducción de diámetro, infiltrado inflamatorio epitelial, aplastamiento y descamación celular. Glomérulos y vasos normales (fig. 1).

Evolución: Las lesiones oculares mejoraron con tratamiento tópico (ciclopléjicos y esteroides). La creatinina plasmática descendió espontáneamente hasta 1,6 mg/dl, estabilizándose, por lo que se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día por vía oral. Al mes de iniciado el tratamiento, la creatinina plasmática era de 0,9 mg/dl; el Acl. de Cr, de 96 ml/min;

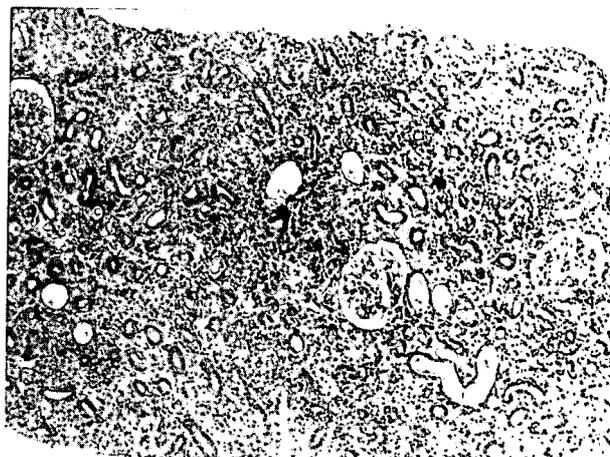


Fig. 1.—Componente inflamatorio difuso intersticial con edema y dilatación de túbulos aislados. (H. E.)

la proteinuria y glucosuria negativas; el Sed., normal, y se había resuelto la uveítis. Tres meses después del ingreso presentó un nuevo episodio de uveítis anterior, sin deterioro de la función renal, que se recuperó con tratamiento tópico y prednisona, 20 mg/día, vía oral, durante dos semanas. Dieciocho meses después, la paciente continúa asintomática sin tratamiento alguno, con función renal, hemograma, VSG y gammaglobulinas normales.

Caso 2

Mujer de sesenta años, sin antecedentes de interés, que cuatro meses antes del ingreso comenzó con dispepsia y dolor epigástrico. Un mes después, episodio de dolor y enrojecimiento de ojo izquierdo, acompañado de polidipsia, poliuria y nicturia. Se objetivó una Cr plasmática de 2,6 mg/dl, leucocituria y riñones ecográficamente normales. Fue tratada con ciclopléjicos e indometacina unos cinco días, con mejoría del cuadro ocular. Continuó con dispepsia, epigastralgias y malestar general, por lo que fue remitida al hospital, siendo ingresada en nuestro servicio al objetivarse una insuficiencia renal. Refería pérdida de unos 10 kg de peso, y el resto de la anamnesis era negativa. La exploración física al ingreso, incluida la oftalmológica con un test de Schirmer, fue negativa. Tenía una TA de 140/85. La Rx de tórax, ECG y ecografía abdominal y renal fueron normales. Un EGD y tránsito intestinal sólo mostraron una hernia de hiato por deslizamiento sin reflujo.

Otras exploraciones complementarias: Hb, 10,2 g/dl; Hto, 30 %; leucocitos, fórmula, plaquetas y coagulación normales. VSG, 70 mm la primera hora. Cr, 5,2; urea, 132; glucosa, 90 (mg/dl); resto de bioquímica sanguínea habitual, incluidos iones y pruebas de función hepática, normales. C3, C4, FR, crioglobulinas y ANAs normales o negativos. Gammaglobulinas, 1,9 g/dl; IgG, 1.810; IgA, 406; IgM, 113 (mg/dl). Linfocitos OK T4, 25 %; OK T8, 17 %; OKT4/OKT8, 1,8. Anticuerpos anti-CMV, herpes simple, mononucleosis y leptospira negativos. Ag VHBs y Ac. VHBc negativos. Mantoux negativo. Ac. anti-toxoplasma (ELISA), 161 UI/ml. Orina: Densidad, 1.006; pH, 6; proteinuria, 0,2 g/24 h; glucosuria, 100 mg/dl. Sedimento con 2-4 hematíes/campo y leucocituria, con cultivo de orina negativo.

Biopsia renal: Importante afectación tubulointersticial con infiltración inflamatoria constituida por linfocitos y células plasmá-

ticas. Signos de necrosis tubular con aplanamiento epitelial, pérdida del reborde en cepillo y descamación irregular del epitelio con transformación vacuolar. Fibrosis intersticial difusa inicial. Glomérulos normales con alguno esclerosado de forma aislada. Vasos con esclerosis de la íntima y refuerzo de la elástica interna (fig. 2). *Biopsia de médula ósea*: Sin alteraciones relevantes. Abundantes depósitos de Fe. No se objetivaron granulomas.

Fue tratada con prednisona, 70 mg/día (1 mg/kg/día), vía oral, con mejoría de su sintomatología general y de su función renal hasta una Cr de 1,8 mg un mes después de iniciado el tratamiento. Durante su ingreso desarrolló un brote de iritis en ojo derecho, que se resolvió con tratamiento tópico, además del tratamiento general que estaba recibiendo. Cinco meses después presentó un nuevo brote de iridociclitis bilateral, sin deterioro de función renal (Cr, 1,4 mg/dl), que nuevamente evolucionó de forma favorable con tratamiento tópico y prednisona, 30 mg/día, vía oral. Cuarenta y cinco meses después del ingreso, la paciente se encuentra asintomática, normotensa, no ha vuelto a presentar nuevas recidivas de su uveítis y tiene un hemograma, inmunoglobulinas y función renal normales, con una Cr de 1,1 mg/dl, Ad. de Cr de 88 ml/min y proteinuria y glucosuria negativas.

Discusión

El síndrome NTIA idiopática asociada a uveítis es un proceso inflamatorio caracterizado por la presencia de una insuficiencia renal (IR) aguda secundaria a una NTIA, asociada a una uveítis anterior, acompañado habitualmente de síntomas de enfermedad sistémica, con predominio por el sexo femenino, de etiología desconocida y generalmente con buen pronóstico^{4,6}. La frecuencia de este síndrome en clínicas oftalmológicas oscila entre un 2 y un 0,5 % de todas las uveítis^{8,9}, dependiendo de los criterios diagnósticos.

La insuficiencia renal suele ser no oligúrica y acompañarse de datos de disfunción tubular: alteración de la capacidad máxima de concentración, poliuria, glucosuria,

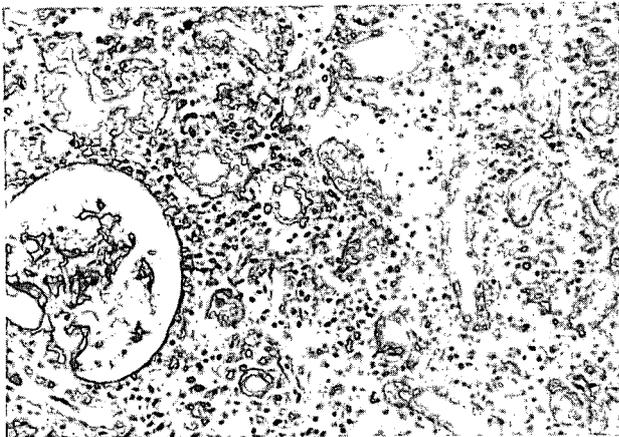


Fig. 2.—Componente inflamatorio constituido por linfocitos y células plasmáticas afectando a túbulo con signos reactivos de su epitelio. (M. E.)

aminoaciduria, proteinuria tubular y leucocituria con orina estéril. El estudio anatomopatológico del riñón muestra la presencia de una NTIA con un infiltrado inflamatorio monocelular correspondiente a linfocitos T y células plasmáticas y ocasionalmente zonas de atrofia tubular. Los glomérulos y los vasos no suelen mostrar alteraciones y la inmunofluorescencia es negativa^{4,6}.

La uveítis, que suele ser la causa más común de consulta junto con los síntomas generales que aparecen en este síndrome, puede presentarse antes, durante o posteriormente a la aparición de la IR. Normalmente es bilateral, anterior y de inicio agudo^{4,6,10}.

Este síndrome tiene predilección por el sexo femenino, siendo prácticamente la totalidad de los casos comunicados mujeres, y aunque inicialmente se describió en niñas y adolescentes, puede afectar a cualquier edad. Suele ir asociado, o más comúnmente precedido semanas antes de que se manifieste la IR o la uveítis, con síntomas sugestivos de afectación sistémica: astenia, anorexia, pérdida de peso, febrícula, artralgias y con datos de laboratorio indicativos de la presencia de un proceso inflamatorio: elevación de la VSG, hipergammaglobulinemia policlonal y anemia normocrómica normocítica^{4,6}.

Establecer el diagnóstico de este síndrome obliga a descartar previamente una serie de enfermedades conocidas que pueden afectar simultáneamente al riñón y a la úvea^{10,11}. Estas pueden dividirse fundamentalmente en dos grupos:

A) Infecciosas: Virus (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, VIH), bacterias y espiroquetas (tuberculosis, leptospirosis, lepra, sífilis, brucelosis, estreptococo, difteria), parásitos (toxoplasmosis) y hongos (candidiasis, aspergilosis).

B) De mecanismo inmunológico: Sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Beçhet, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, policondritis recidivante, vasculitis de hipersensibilidad y otras vasculitis.

El diagnóstico diferencial con estas entidades se realiza mediante una historia clínica y exploración física adecuadas, criterios oftalmológicos, clínicos y de laboratorio y por la biopsia renal. Los criterios oftalmológicos incluyen el tipo de afectación ocular (uni o bilateral, de la región anterior o posterior de la úvea o de otras capas del globo) y la presencia de datos característicos que permiten diferenciar algunas de estas enfermedades en el examen oftalmológico, como sucede con la toxoplasmosis, histoplasmosis, CMV y virus herpes zoster¹⁰. Los criterios clínicos se refieren a la ausencia de otros datos sugestivos de infección, vasculitis, enfermedad del colágeno o sarcoidosis, y los de laboratorio, a la ausencia de evidencia serológica de infección vírica, luética, leptospirosis, toxoplasmosis u otros datos de enfermedad sistémica, como anticuerpos antinucleares, etc. La biopsia renal nos permitirá excluir de los procesos anteriores los que tienen afectación glomerular o vasculítica típicas, las NTIA por infección local con predominio de polimorfonucleares, etc.

El mecanismo etiopatogénico de este síndrome, al igual que en otras NTIA, parece estar mediado principalmente

por la inmunidad celular, como se desprende del gran predominio de linfocitos T encontrado cuando se han realizado estudios de poblaciones celulares^{6,12}. A nivel ocular, tanto en uveítis clínicas como experimentales se ha objetivado activación de células endoteliales con expresión de moléculas de clase II del sistema HLA, con lo que también podrían participar en el inicio de la respuesta inmune celular¹³. Las causas por las que se inicia la reacción inmune pueden ser varias: pérdida de tolerancia a autoantígenos, reacción cruzada entre antígenos de agentes infecciosos y autoantígenos, alteración de las propiedades de los antígenos propios por agentes infecciosos, químicos, drogas, etc., con formación de neoantígenos, y actuación de agentes externos como haptenos-puente, alterando las estructuras parenquimatosas y haciéndolas inmunógenas, como ocurre con algunas drogas¹¹.

El tratamiento se realiza con prednisona por vía oral a dosis de 1 mg/kg/día durante cuatro-seis semanas, en base a la sospecha de la etiología inmunológica del cuadro. La recuperación de la IR suele ser completa, sobre todo en los pacientes jóvenes⁴, y puede producirse espontáneamente, aunque la mayoría han sido tratados, dado que se ha observado que algunos de los que no recibieron tratamiento, fundamentalmente adultos, experimentaron una recuperación más lenta e incluso persistencia de la IR, con evolución en algún caso a IR terminal y necesidad de diálisis⁶.

La uveítis evoluciona favorablemente con tratamiento esteroideo tópico y puede recaer en los meses siguientes tras la resolución del cuadro inicial, aunque generalmente sin nuevo deterioro de la función renal.

Presentamos dos nuevos casos de este síndrome en dos pacientes del sexo femenino de trece y sesenta años, respectivamente, que debutaron con clínica oftalmológica y síndrome general (astenia, anorexia, adelgazamiento, malestar general) y en las que se objetivó una insuficiencia renal no oligúrica con datos de disfunción tubular (proteinuria tubular, glucosuria con glucemias normales, hipouricemia en la niña, leucocituria con cultivo de orina estéril) y substrato anatomopatológico de NTIA con infiltrado linfocitario y de células plasmáticas. Las dos presentaban datos inespecíficos de inflamación crónica: VSG elevada, hipergammaglobulinemia policlonal, anemia, y en ninguna se pudo demostrar la presencia de un agente infeccioso o enfermedad inmunológica sistémica como causa del cuadro.

La paciente adulta recibió indometacina durante cinco días cuando ya se había iniciado el cuadro oftalmológico y objetivado la insuficiencia renal, por lo que no creemos que jugase ningún papel en la etiología de su NTIA. Además, la NTIA relacionada con los AINEs suele asociarse a síndrome nefrótico, que esta paciente no presentaba, aparece en tratamientos más largos, con una media de 5,4 meses (rango, 2-18) desde su inicio, y aunque se ha descrito también en relación con la indometacina, no es ésta un AINE implicado con frecuencia en este proceso¹⁴.

Esta paciente presentaba títulos medios de anticuerpos IgG anti-toxoplasma, no sugestivos de infección aguda por toxoplasma, y no mostraba los datos oftalmológicos característicos de la toxoplasmosis ocular, que suele ser unilateral e incluir siempre un proceso coroidorretiniano^{10,15}. Por ello, y dada la alta prevalencia de estos títulos en la población general, los consideramos una asociación casual¹⁵.

Las dos enfermas evolucionaron favorablemente con tratamiento esteroideo general y tópico, con recuperación de su insuficiencia renal. Ambas presentaron recidiva de su uveítis, con buena evolución posterior y sin nuevo deterioro de su función renal. Las dos se encuentran en la actualidad asintomáticas sin tratamiento, con un seguimiento de dieciocho y cuarenta y cinco meses, respectivamente, desde el momento del diagnóstico.

Bibliografía

1. Dobrin RS, Vemier 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*, 59:325-333, 1975.
2. Steinman TI y Siva P: Acute interstitial nephritis and iritis. Renal-ocular syndrome. *Am J Med*, 77:189-191, 1984.
3. Iida H, Terada Y, Nishino A, Takaya M, Mizumura Y, Sugimoto T y Kubota S: Acute interstitial nephritis with bone marrow granulomas and uveitis. *Nephron*, 40:108-110, 1985.
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. 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.
7. Cacoub P, Deray G, Le Hoang P, Baumelou A, Beaufils H, De Groc F, Rousselie F, Jouanneau C y Jacobs C: Idiopathic acute interstitial nephritis associated with anterior uveitis in adults. *Clin Nephrol*, 31:307-310, 1989.
8. Rosenbaum JT: Bilateral anterior uveitis and interstitial nephritis. *Am J Ophthalmol*, 105:534-537, 1988.
9. Ben-Ezra D: Bilateral anterior uveitis and interstitial nephritis. *Am J Ophthalmol*, 106:766-767, 1988.
10. Rosenbaum JT: An algorithm for the systemic evaluation of patients with uveitis: Guidelines for the consultant. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 19:248-257, 1990.
11. Neilson EG: Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Nephrology forum. Kidney Int*, 35:1257-1270, 1989.
12. Ten RM, Torres VE, Milliner DS, Schwab TR, Holley KE y Gleich GJ: Acute interstitial nephritis: Immunologic and clinical aspects. *Mayo Clin Proc*, 63:921-930, 1988.
13. Fujikawa LS: Advances in immunology and uveitis. *Ophthalmol*, 96:1115-1120, 1989.
14. Eknoyan y Garabed: Acute renal failure associated with tubulointerstitial nephropathies, cap. 114, 491-534. En Brenner BM and Lazarus JM (eds.). *Acute Renal Failure*, 2th edit. New York. Churchill Livingstone, 1988.
15. McCabe RE y Remington JS: *Toxoplasma gondii*, cap. 255, 2090-2103. En Mandell, Douglas, Bennett (eds.). *Principles and Practice of Infection Diseases*, 3th edit. New York, Churchill Livingstone, 1990.