

ERİŞKİN BAŞLANGIÇLI TİNU SENDROMU: BİR OLGU SUNUMU *

Berna MURAT, Ali ÖZDEMİR

Background.- A Turkish woman aged 30 years who presented with a 2-month history of uveitis was admitted due to acute renal failure. She has had significant fall in creatinine clearance, rise in BUN and creatinine levels, findings consistent with tubular dysfunction. In addition, there was anergy to PPD test, high levels of serum IgG and anticardiolipin antibodies, low level of serum C₃ complement. With percutaneous renal biopsy; diffuse mononuclear cellular infiltration, uniform tubular atrophy, few intratubular hyaline casts, slight focal interstitial edema and fibrosis was detected. Neither vascular nor glomerular changes were seen. There was no deposition of immune globulin, fibrinogen or complement components with immunofluorescence staining. Although serum BUN and creatinine levels declined dramatically at the beginning with supportive treatment, they persisted at supranormal levels during follow-up (BUN: 20 mg/dl and creatinine: 1.9 mg/dl). Therefore, after a follow-up of one month, oral prednisone therapy was began which led to further decreases in BUN and creatinine levels. This observation points out that steroid treatment may be useful in the treatment of TINU syndrome.

Murat B, Özdemir A. Adult-onset TINU syndrome: A case report. Cerrahpaşa J Med 2005; 36: 218-220.

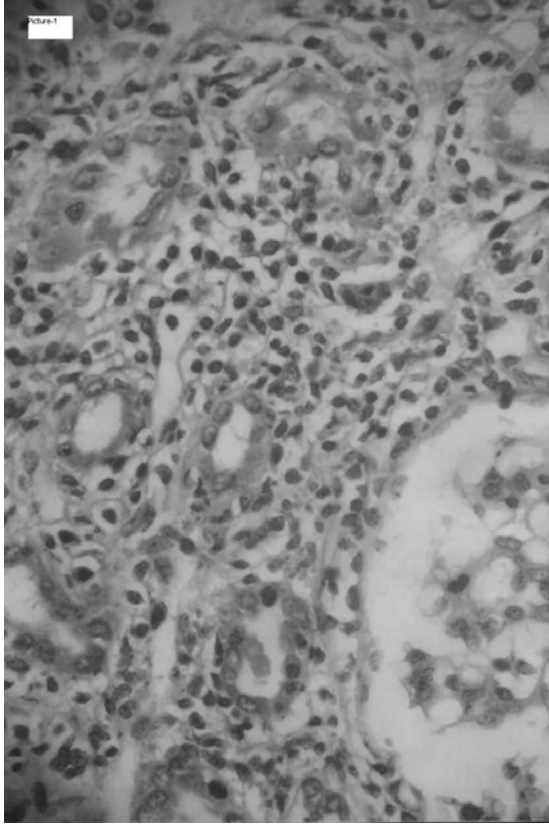
Ü veit ile beraber bulunan Akut tübulo-interstisyel nefrit (TİNU sendromu) nadir görülen bir hastalıktır. 1975³de Dobrin ve arkadaşları¹ bilateral üveit, hipergamaglobulinemi, kemik iliğinde granülomlar, akut interstisyel nefrit ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı olan iki vaka bildirmişlerdir. Hastalığın Vanhaesebrouck² tarafından TİNU sendromu olarak tanımlanmasından sonra günümüze kadar yaklaşık 150 benzer vaka bildirilmiştir. Patogenezi açık olmamakla birlikte hem hücresel hem de humoral immün mekanizmaların rol aldığı otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir.^{3,4} Burada yüksek antikardiolipin antikoru, düşük C₃ kompleman seviyeli ve uniform tübüler atrofi ile seyreden bir TİNU olgusu sunulmaktadır.

OLGU

30 yaşında bir kadın hasta akut renal yetmezlik tablosuyla kliniğe başvurdu. Hastanın yaklaşık yirmi gündür olan bulantı, iştahsızlık, halsizlik ve en az beş kilo kadar kilo kaybı şikayetleri mevcuttu. Anamnezinde ise 2 ay önce fotofobi, gözlerde sulanma, ağrı şikayetleri olduğu ve bilateral üveit tanısı aldığı, lokal steroid ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği öğrenildi. Fizik muayenesi soluk görünümü dışında doğaldı. Laboratuvar bulgularında yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (80mm/saat), CRP

yüksekliği (291mg/dl), BUN (kan üre azotu) ve kreatinin yüksekliği (sırasıyla; 66mg/dl ve 8,5 mg/dl), normokrom normositer anemi (Hb: 6.52 gr/dL ve Hct: %20), normal anyon gap'li hiperkloremik metabolik asidoz, düşük serum C₃ kompleman seviyesi (C₃: 871gr/L), hafif yüksek IgG seviyesi (1766mg/dL), orta derecede proteinüri (1.05gr/gün), normoglisemik glikozüri, idrarda belirgin olarak artmış β₂ mikroglobulin seviyesi (153 mg/gün), azalmış serum kreatin klirensi (8.2 ml/dak), IgG tipinde yüksek serum anti kardiyolipin antikoru seviyesi (25.5 GPL/mL) ve PPD testine karşı anerji bulunmaktaydı. Abdominal ultrasonografide bilateral böbrek parankim kalınlığı normal fakat parankim ekojenitesi artmıştı. Perkütan böbrek biyopsisinde lenfoplazmositik infiltrasyon, uniform tubuler atrofi, birkaç adet intratubuler hyalin birikimi, interstisyumda hafif ödem ve fibrozis mevcuttu. Glomeruler ve vasküler değişiklikler yoktu (Resim 1). İmmünflöresan; immunglobulin, fibrinojen ve kompleman komponentleri için negatifti. Sıvı ve bikarbonat replasmanı tedavisiyle semptomları düzelen, BUN ve kreatinin seviyeleri düşen (27 mg/dL, 2.8 mg/dL), C3 kompleman seviyesi normale dönen hasta klinik takibe alındı. 1 ay sonra prednizon tedavisi başlandı. BUN ve kreatinin değerlerinin daha da düştüğü görüldü (20 mg/dL, 1.6 mg/dL).

**Anahtar Kelimeler:* TİNU sendromu, üveit, interstisyel nefropati; *Key Words:* TINU syndrome, uveitis, interstitial nephropathy; *Alındığı Tarih:* 27 Temmuz 2005; Dr. Berna Murat, Uz. Dr. Ali Özdemir: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Üsküdar, İstanbul. *Yazışma Adresi (Address):* Dr. Berna Murat, İhsaniye Mah. Dr. Sıtkı Özferendeci Sok No: 86/4 Üsküdar, İstanbul.

Resim 1. Abdominal ultrasonografi görüntüsü

TARTIŞMA

TİNU sendromu kadınlarda özellikle çocuk ve genç erişkin yaş grubunda daha sık görülmektedir. Başlangıç şikayetleri hastaların çoğunda halsizlik, iştahsızlık, ateş ve kilo kaybı şeklindedir. Anterior üveit TİNU sendromu için tanı koydurucu bir kriterdir. Göz bulguları genellikle sunulan vakada da olduğu gibi nefropatiden önce görülür. Fakat nadiren nefropati ile birlikte veya ondan sonra ortaya çıkabilir.⁵ Böbrek tutulumu kreatinin klirensinde bariz bir azalma ve tübüler disfonksiyon ile karakterizedir.⁶ Bizim vakamızda kreatinin klirensinde belirgin azalma, BUN ve kreatinin seviyelerinde yükselme, tübüler disfonksiyon (normoglisemik glikozüri, normal anyon gap'li metabolik asidoz, artmış idrar β_2 -mikroglobulin seviyesi) gözlemlenmiştir.

Patogenezin tam olarak anlaşılmasına rağmen günümüzde humoral ve T-hücre aracılı immün mekanizmaların rol oynadığı otoimmün

bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Deri testlerine karşı anerji, interleukin-2, tümör nekrosis faktör, gamma-interferon ve koloni stimüle edici faktör gibi lenfokinlerin sekresyonlarının çok azalması gibi hücrel immünitenin geçici baskılanması ve aktif T-hücreleri tarafından böbreğin infiltrasyonu bazı vakalarda gösterilmiştir.^{3,7-8} Diğer yandan hipergamaglobulinemi, hipokomplementemi, plazma hücre infiltrasyonu ve renal tübüler hücrelere karşı IgG tipi antikorların saptanması humoral immünitenin de TİNU sendromu patogenezinde rolü olduğunu göstermiştir.^{4,9} Bizim vakamızda deri testlerine karşı anerji hücrel immünitenin rolünü desteklerken, serum IgG ve antikardiolipin antikorlarının yüksekliği, serum C₃ kompleman seviyesinin düşüklüğü ve böbrekte mononükleer infiltrasyon humoral immünitenin TİNU sendromu patogenezindeki rolünü desteklemiştir. Histopatolojik sonuçlarımız tubulopati ile uyumluydu. Aktif interstisyel CD4 hücreleri tarafından üretilen sitokinlerin ve makrofajların mikrovasküler hasara, doku iskemisine ve tübüler bazal membranın sentezinin bozukluğuna yol açabilecekleri gösterilmiştir. Geçirilmiş EBV, HTLV-1 ve Klamidy enfeksiyonlarının immün reaksiyonu tetikleyerek patogenezde rol alabilir.¹⁰⁻¹¹ Ek olarak TİNU sendromu çeşitli viral ve bakteriyel enfeksiyonlar ile ve sistemik veya immün sendromlarla beraber görülebilmektedir. Sunulan vakada akut interstisyel nefropatiye sebep olabilecek herhangi bir ilaç kullanımı, enfeksiyon veya otoimmün hastalık anamnezi yoktu.

TİNU sendromu genel olarak steroide cevap veren iyi seyirli bir hastalıktır. Böbrek hastalığının çocuklarda prognozu iyidir ancak üveitin çoğunlukla tekrarladığı gösterilmiştir.¹² Göz semptomları böbrek hastalığından bağımsız gibi görünmektedir. Çünkü renal fonksiyonlar üveit relapslarından ilişkisiz iyileşmektedir. İki vakada renal ve göz semptomlarının başlangıcı arasında beklenmedik uzun bir zaman bildirilmiştir.¹³ Bununla birlikte interstisyel nefrit için kullanılan kortikosteroid tedavisinin bırakılmasından sonra üveiti geliştiği nadiren görülmüştür.⁵ Steroidlerin renal disfonksiyonun tedavisi için gerekliliği kesin değildir. Asıl prognostik faktör interstisyel fibrozisin

derecesidir. Spontan iyileşme çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sıklıkla görülürken, erişkinlerde son dönem böbrek yetmezliği gelişimini önlemek için steroid kullanımı gerekmektedir. Bizim vakamızda yalnızca destek tedavisi ile renal fonksiyonda belirgin iyileşme oldu. Steroid tedavisi ile geri dönüşün daha da arttığı görüldü.

Sonuç olarak; tubuler atrofiye rağmen TINU sendromunda spontan gerileme ile birlikte steroid tedavisinin yararlı olduğu saptandı.

KAYNAKLAR

1. Dobrin RS, Vernier RL, Fish AJ. Acute eosinophilic interstitial nephritis and renal failure with bone marrow-lymph node granulomas and anterior uveitis. *Am J Med* 1975; 59: 325-33.
2. Vanhaesebrouck P, Carton D, De Bel C, Praet M, Proesmans W. Acute tubulo-interstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU syndrome). *Nephron* 1985; 40: 418-22.
3. Gafter U, Kalechman Y, Zevin D, Korzets A, Livni E, Klein T, Sredni B, Levi J. Tubulointerstitial nephritis and uveitis: association with suppressed cellular immunity. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 821-6.
4. Wakaki H, Sakamoto H, Awazu M. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome with autoantibody directed to renal tubular cells. *Pediatrics* 2001; 107: 1443-6.
5. Kindler J, Kemper R, Helmchen U. Acute tubulo-interstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU syndrome). Occurrence of uveitis after stopping steroids. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1892-3.
6. Igarashi T, Kawato H, Kamoshita S, Nosaka K, Seiya K, Hayakawa H. Acute tubulointerstitial nephritis with uveitis syndrome presenting as multiple tubular dysfunction including Fanconi syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1992; 6: 547-9.
7. Rodriquez-Peres JC, Cruz-Alamo M, Perez-Aciego P, Macia-Heras M, Naranjo-Hernandez A, Plaza-Toledano C, Hortal-Cascon L, Fernandez-Rodriquez A. Clinical and immune aspects of idiopathic acute tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Am J Nephrol* 1995; 15: 386-91.
8. Litwin M, Michalkiewicz J, Jarmuek W, Wozniewicz B, Grenda R, Iwanicka K, Madalinski K. Tubulointerstitial nephritis with uveitis: Clinico-pathological and immunological study. *Pediatr Nephrol*. 2002; 17: 683-8.
9. Simon AH, Alves-Filho G, Ribeiro-Aleves MA. Acute tubulointerstitial nephritis and uveitis with anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 124-7.
10. Cigni A, Soro G, Faedda R, Caucci F, Amadori F, Manca A, Tanda F, Satta AE. A case of adult-onset tubulointerstitial nephritis and uveitis ('TINU syndrome') associated with sacroileitis and Epstein-Barr virus infection with good spontaneous outcome. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42: 4-10.
11. Deguchi HE, Amemiya T. Two cases of uveitis with tubulointerstitial nephritis in HTLV-1 carriers. *Jpn J Ophthalmol*. 2003; 47: 372-8.
12. Takemura T, Okada M, Hino S, Fukushima K, Yamamoto S, Miyazato H, Maruyama K, Yoshioka K. Course and outcome of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 572.
13. Azar R, Verove C, Boldron A. Delayed onset of uveitis in TINU syndrome. *J Nephrol*. 2000; 13: 381-3.